

INTERFERON- α_1 -PROPHYLAXE GEGEN
CYTOMEGALIEVIRUSINFEKTIONEN BEI
CICLOSPORINBEHANDELTEN NIERENTRANSPANTIERTEN
PATIENTEN

- EINE PROSPEKTIVE PLACEBOKONTROLLIERTE
KLINISCHE DOPPELBLINDSTUDIE -

BEATRIX HAUSMANN
1988

Disbui. München
1988



Aus der Abteilung für Transplantationschirurgie,
Leiter: Prof. Dr. W. Land,
in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
(Vorstand: Prof. Dr. G. Heberer),
Klinikum Großhadern der Universität München

Interferon- α_2 -Prophylaxe gegen
Cytomegalievirusinfektionen bei
ciclosporinbehandelten nierentransplantierten
Patienten

- Eine prospektive placebokontrollierte
klinische Doppelblindstudie -

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Beatrix Hausmann
aus Lindau
1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Land

Mitberichterstatter: 1. Prof. Dr. W. Forth
2. Prof. Dr. A. Baethmann

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.07.1988

INHALTSVERZEICHNIS

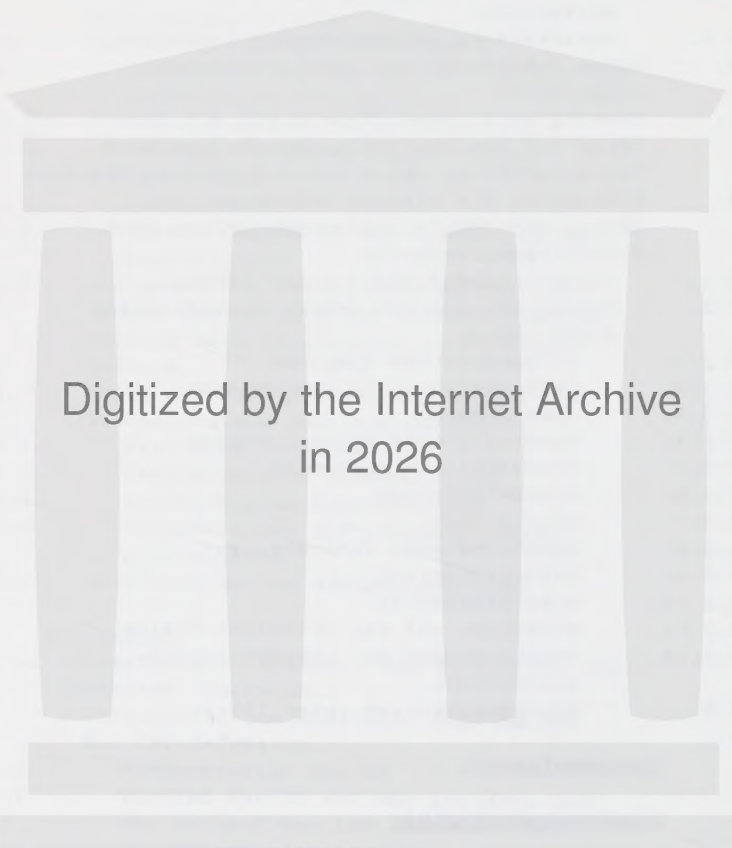
	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
2. <u>Methodik</u>	3
2.1. Spezifikation von Interferon-alpha;	3
2.2. Anordnung der Studie	3
2.3. Patientenaufnahmekriterien	3
2.4. Serologische CMV-Vorabtestung der Dialyse patientenauf der Transplantationswarteliste und der Organspender am Münchener Zentrum	4
2.5. Patientengruppen	5
2.6. Darreichungsschema des Testpräparates	6
2.7. Immunsuppressives Protokoll	8
2.7.1. Basistherapie	8
2.7.2. Behandlung von Abstoßungskrisen	8
2.8. Untersuchungen im Verlauf der Studie	9
2.8.1. Klinische Untersuchungen	9
2.8.2. Klinisch-chemische Untersuchungen	9
2.8.3. Mikrobiologische Untersuchungen	9
2.8.3.1. Bakteriologie	9
2.8.3.2. Virologie	9
2.8.4. Bestimmung von Interferon-neutralisierenden Antikörpern und Interferon-Serumspiegeln	10
2.8.5. Registrierung von Nebenwirkungen durch die Testmedikation	10
2.8.6. Untersuchungen der Veränderungen von Lymphozytensubpopulationen im Verlauf der Studie	11
2.9. Unterbrechung oder Abbruch der Testmedikation	11
2.10. Therapieende	11
2.11. Statistische Verfahren	12

3.	<u>Ergebnisse</u>	13
3.1.	CMV-Serologie der Dialysepatienten auf der Münchener Warteliste und der Münchener Organspender	13
3.2.	IFN- α_2 bei Nierentransplantierten als Prophylaxe gegen die sekundäre CMV-Infektion unter CS-Therapie	14
3.2.1.	Patientenmortalität	14
3.2.2.	Auftreten von CMV-Infektionen	14
3.2.2.1.	Klinischer und zeitlicher Verlauf der Infektionen (Überblick)	15
3.2.2.2.	Serologischer Infektionsnachweis	15
3.2.2.3.	Infektionsnachweis durch Virus-isolierung	18
3.2.2.4.	Kasuistiken	19
3.2.2.5.	Veränderungen in den Lymphozytensubpopulationen	23
3.2.3.	Auftreten von Interferon-neutralisierenden Antikörpern und Interferonserumspiegel nach Applikation des Testpräparates	24
3.2.4.	Durch das Testpräparat hervorgerufene Nebenwirkungen und Veränderungen	25
3.2.4.1.	Klinische Symptome	25
3.2.4.2.	Hämatologische Veränderungen	33
3.2.4.3.	Serochemische Veränderungen	38
3.2.4.4.	Veränderungen der Lymphozytensubpopulationen	46
3.2.5.	Auftreten akuter Abstoßungskrisen	47
4.	<u>Diskussion</u>	48
4.1.	Epidemiologie, Biologie und Klinik der CMV-Infektion (Übersicht)	48
4.1.1.	Ciclosporin und möglicher Einfluß auf die CMV-Infektion	55
4.1.1.1.	Wirkungsweise des CS	55
4.1.1.2.	Einfluß des CS auf die Inzidenz und den Verlauf der CMV-Infektion bei Nierentransplantierten	56
4.1.2.	CMV-serologische Ausgangslage des Transplantatempfängers: Einfluß auf die Inzidenz und den Verlauf der CMV-Infektion	60
4.1.3.	Einfluß weiterer Faktoren auf Infektionsinzidenz und -verlauf	64
4.1.3.1.	Serologie des Organspenders	64
4.1.3.2.	Spenderdefinition	65
4.1.3.3.	HLA-match	66
4.1.3.4.	Alter	66

III

4.2.	Beurteilung der bisherigen Versuche der Prophylaxe bzw. Therapie von CMV-Infektionen nach Transplantation	67
4.2.1.	Antivirale Chemotherapeutika	67
4.2.2.	Passive Immunisierung	68
4.2.3.	Stimulierung unspezifischer Immunmechanismen	69
4.2.4.	Aktive Immunisierung	70
4.2.5.	Vermeidung viraler Übertragungsmechanismen	71
4.2.6.	Ausschaltung potenzierender Faktoren	71
4.3.	Warum Interferon zur CMV-Infektionsprophylaxe?	72
4.4.	Bereits vorliegende Ergebnisse mit Interferon zur Virusinfektionsprophylaxe nach Transplantation unter konventioneller Therapie	81
4.5.	Diskussion der eigenen Ergebnisse mit IFN- α_2 zur CMV-Infektionsprophylaxe nach Nierentransplantation	85
4.5.1.	Infektionshäufigkeit unter IFN- α_2	85
4.5.2.	Nebenwirkungen und andere Veränderungen durch IFN- α_2	88
4.5.2.1.	Grippeähnliche Symptome	88
4.5.2.2.	Gastrointestinale Beschwerden	90
4.5.2.3.	Lokalschmerz	90
4.5.2.4.	Kardiologische Nebenwirkungen	91
4.5.2.5.	Neurologische Störungen	92
4.5.2.6.	Gewichtsverlust	94
4.5.2.7.	Haarverlust	94
4.5.2.8.	Hämatologische Veränderungen	95
4.5.2.9.	Nephrotoxizität	96
4.5.2.10.	Hepatotoxizität	98
4.5.2.11.	Wirkungen auf das endokrine System	98
4.5.2.12.	Veränderungen der Lymphozytensubpopulationen	98
4.5.3.	Abstoßungskrisen unter IFN- α_2	100
5.	<u>Zusammenfassung</u>	101
6.	<u>Literaturverzeichnis</u>	103

Anhang



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555408_0045

1. EINLEITUNG

In den dreißiger Jahren wurde über ein Phänomen berichtet, wonach eine Virusinfektion die davon befallenen Tiere vor einer anschließenden Infektion mit einem anderen Virus schützt.

Dr. Alick Isaacs und Dr. Jean Lindemann vom National Health Institute for Medical Research in London beschäftigten sich 1957 mit diesem Phänomen der Virusinterferenz und machten schließlich aufgrund ihrer Experimente ein hypothetisches "stoffliches Prinzip" verantwortlich, das sich grundsätzlich vom auslösenden Virus unterschied - sie nannten es damals "Interferon".

In den letzten 15 Jahren wurde Interferon zu einem Hauptthema der biologisch-medizinischen Forschung. Ein entscheidender Durchbruch gelang 1980 Ch. Weissmann, der zum ersten Mal Interferon in E.coli gentechnisch klonierte. (237,254)

Dadurch waren prinzipiell die Voraussetzungen für eine industrielle Herstellung von IFN erfüllt, so daß für breiter angelegte klinische Erprobungen IFN in genügender Menge hergestellt werden konnte. In diesem Rahmen wurde auch der prophylaktische und therapeutische Einsatz von IFN bei immunsupprimierten Patienten, die verstärkt durch Virusinfektionen gefährdet sind, erprobt.

Herpes- und Papovaviren befallen besonders häufig Patienten innerhalb der ersten drei Monate nach einer Transplantation, wobei vor allem dem Cytomegalievirus eine besondere Bedeutung zukommt: es kann zu schweren Krankheitserscheinungen führen und begünstigt Superinfektionen mit anderen opportunistischen Erregern. Ebenso konnte gezeigt werden, daß dieses Virus schädliche Auswirkungen auf die Transplantatfunktion hat und eine gewisse onkogene Potenz besitzt. (126)

Seit Beginn der Transplantationsmedizin wird versucht, eine Behandlungsmethode zu finden, die die Gefahren der Cytomegalievirus-Infektion für transplantierte Patienten vermindert.

Es wurden Versuche mit Immunglobulinen, mit Vacciniviren und mit antiviralen Therapeutika, wie Viderabin oder Acyclovir, jeweils mit unterschiedlichen, aber ohne durchschlagende Erfolge, unternommen.

M.S. Hirsch wies 1977 mit gereinigtem, natürlichen, humanen Leukozyteninterferon erstmals positive Resultate auf: eine signifikante Verringerung der symptomatischen CMV-Infektionen und ein durchschnittlich späterer Beginn der Virusausscheidung im Urin.(47)

Die ersten Versuche mit gentechnisch klonierten Interferonen bei Nierentransplantierten machten P. Kramer et al., jedoch verwendeten sie sehr hohe Dosen und induzierten damit eine hohe Transplantatabstoßungsrate (1984). Die 16 Patienten aus dieser Studie wurden noch nach dem "alten" immunsuppressiven Schema mit Prednison und Azathioprin behandelt.(127)

Am Transplantationszentrum München wird seit 1981 das Immunsuppressivum Ciclosporin eingesetzt.

Der Einsatz von rekombinantem Interferon am Transplantationszentrum München, erstmals unter neuer Immunsuppression, in den Jahren 1984 und 1985 in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie wird im folgenden beschrieben. Dabei stellten sich vier wichtige Fragen:

- welche Verträglichkeit und Wirksamkeit hat rekombinantes IFN- α_2 in den getesteten zwei Dosisbereichen
- kommt es zu Abstoßungskrisen unter der Therapie
- welche Konsequenzen hat der kombinierte Einsatz von IFN und Ciclosporin ?
- können Reaktivierungen des Cytomegalievirus verhindert werden?

Ursprünglich sollte an 3 internationalen Zentren an jeweils 18 Patienten IFN im Rahmen einer Studie getestet werden. Während der am Münchener Transplantationszentrum anlaufenden Studie traten jedoch die 2 amerikanischen Zentren zurück, so daß nur die an unserem Zentrum behandelten Patienten berücksichtigt werden können. Deshalb leidet die statistische Aussagekraft der hier präsentierten Studie an der geringen Fallzahl. Trotzdem scheint eine Präsentation dieser Studie, während der die transplantierten Patienten sowohl in der stationären Phase als auch in der ambulanten Nachbehandlungszeit genau beobachtet wurden, interessant und gewichtig genug, um Tendenzen und Möglichkeiten zu zeigen, die IFN in der Transplantationsmedizin eröffnet.

2. METHODIK

2.1. SPEZIFIKATION VON INTERFERON- α_1

Das verwendete Interferon ist ein Plasmid-produziertes Interferon- α_1 (KMAC/43). Das Plasmid trägt den genetischen Code von menschlichem α_1 -Interferon und wurde in das E.coli-host-System eingeschleust. Das Interferon- α_1 ist nicht glykolisiert, behält aber die immunmodulatorischen und antiviralen Eigenschaften in vitro und in vivo bei. (214)

2.2. ANORDNUNG DER STUDIE

Die Studie wurde doppelblind, randomisiert und placebo-kontrolliert durchgeführt.

18 seropositive Transplantatempfänger nahmen an der Studie teil und wurden in drei Gruppen unterschiedlicher Dosierung randomisiert.

2.3. PATIENTENAUFNAHMEKRITERIEN

Es wurden nur nierentransplantierte Patienten (Lebendspendernieren und postmortal entnommene Nieren) aufgenommen, die älter als 10 Jahre waren, bei denen im CMV-IHA-Test vor Transplantation ein positiver Titer ($\geq 1:4$) nachzuweisen war (siehe 2.4.).

Als **Ausschlusskriterien** galten:

- eine frühere IFN-Behandlung
- der Patient nimmt an einer anderen experimentellen Studie teil
- schwangere oder gebärfähige Frauen, die keinen ausreichenden Konzeptionsschutz betreiben
- eine systemische Infektion oder Krankheit zur Zeit der Transplantation
- eine Kardiomyopathie, instabile Angina-pectoris, Arrhythmie oder ein eben erst durchgemachter Herzinfarkt
- deutlich von der Norm abweichende Leberfunktionswerte
- Therapie mit Acyclovir oder anderen systemisch antiviralen Medikamenten zur Zeit der Aufnahme in die Studie (später dürfen diese Medikamente durchaus gegeben werden)

2.4. SEROLOGISCHE CMV-TESTUNGEN

Wie in 2.3. erwähnt, sollten in die Studie nur CMV-seropositive Patienten aufgenommen werden. Diese Bedingung wurde gewählt, weil die Inzidenz von CMV-Reaktivierungen höher ist als die der primären Infektionen; zudem ist das Infektionsrisiko dieser Patienten besser definiert, da bei primären Infektionen noch zusätzlich zwischen seronegativen und seropositiven Spendern unterschieden werden muß.

Da jedoch auch häufiger Organe von auswärtigen Zentren, vermittelt durch Eurotransplant in Leiden, transplantiert wurden und dort nicht immer ein CMV-Test durchgeführt wurde, konnte nicht grundsätzlich von einer bekannten Spenderserologie ausgegangen werden.

Um möglichst unmittelbar vor der Transplantation darüber entscheiden zu können, ob der Transplantatempfänger in die IFN-Studie aufgenommen werden kann, mußte auf eine verfügbare CMV-Serologie des Patienten zurückgegriffen werden. Deshalb wurden die Seren von 94 Patienten, die Anfang 1984 auf der Münchener Warteliste standen, auf CMV-Antikörper untersucht.

Die Austestung erfolgte mit einem indirekten Hämagglutinationstest. Sowohl IgG- als auch IgM-Antikörper werden mit diesem Test erfaßt.

Die mit CMV-Antigen behafteten humanen O-Erythrozyten werden mit den verdünnten Seren in Titerplatten angesetzt. Enthält das Serum IgG- oder IgM-Antikörper, agglutinieren diese die Erythrozyten und es bildet sich ein diffuser Niederschlag. Werden die Erythrozyten nicht agglutiniert, sammeln sie sich zu einem kleinen roten Punkt in der Mitte des Titerplattenlochs.

Zur Kontrolle werden die Patientenseren und Seren mit bekannten CMV-Antikörpertitern (stark positiv = Titer $\geq 1:128$, schwach positiv = Titer $\geq 1:4$ + $\leq 1:16$, negativ) mit antigenbehafteten und unbehafteten Erythrozyten inkubiert.

Die Resultate aus den Untersuchungen der Patientenseren und Kontrollseren werden verglichen und so als stark positiv, schwach positiv oder negativ beurteilt. (44)

2.5. PATIENTENGRUPPEN

Die 18 Studienteilnehmer wurden folgendermaßen den unterschiedlichen Dosierungsgruppen zugeteilt:

Tab.1: Kriterien der Patientengruppen mit unterschiedlicher Therapie (Gruppe 0 = Placebo, Gruppe 1 = 3×10^6 IU IFN/Inj., Gruppe 2 = 6×10^6 IU IFN/Inj.)

	<u>D-Gruppe 0</u> (n=5)	<u>D-Gruppe 1</u> (n=7)	<u>D-Gruppe 2</u> (n=6)	<u>Insgesamt</u> (n=18)
Geschlecht	1 weibl. 4 männl.	3 weibl. 4 männl.	2 weibl. 4 männl.	6 weibl. 12 männl.
Durchschnitts- alter	44,4 J.	41,9 J.	41,3 J.	42,3 J.
1./2. Transpl.	1.: 3 2.: 2	1.: 5 2.: 2	1.: 4 2.: 2	1.: 12 2.: 6
durchschnittl. Dialysezeit	50,6 Mon.	75,0 Mon.	57,2 Mon.	62,3 Mon.
HLA-Mismatches	HLA-A: 1,2 HLA-B: 1,6 HLA-Dr: 1,0	HLA-A: 1,0 HLA-B: 1,4 HLA-Dr: 0,4	HLA-A: 1,2 HLA-B: 1,0 HLA-Dr: 0,7	HLA-A: 1,1 HLA-B: 1,3 HLA-Dr: 0,7
Bluttrans- fusionen	4/5	4/7	6/6	14/18
Spender:				
Leichen	5/5	6/7	6/6	17/18
Lebende	-	1/7	-	1/18

Wie aus diesen Angaben ersichtlich wird, wurden gemäß Studienprotokoll sowohl Transplantatempfänger mit Lebendspendernieren, als auch mit postmortal entnommenen Nieren in die Studie aufgenommen. Es wurde jedoch für beide Gruppen ein getrenntes Randomisierungsschema aufgestellt, so daß es zu einer Verschiebung der Patientenzahlen innerhalb der unterschiedlichen Dosierungsgruppen kam.



2.6. DARREICHUNGSSCHEMA DES TESTPRÄPARATES

Die Behandlung mit dem Testpräparat dauerte 16 Wochen. Begonnen wurde mit der Behandlung innerhalb der ersten 2 Tage nach Transplantation.

Das Testpräparat wurde 3mal pro Woche (normalerweise morgens) subkutan injiziert.

Die Präparate wurden als lyophilisierte Trockensubstanz geliefert. Jede Ampulle enthielt entweder 0 IU, 5×10^6 IU, 1×10^7 IU IFN- α_2 , angereichert mit Humanalbumin und Puffer. Die Ampullen waren alle gleich gefüllt und der Inhalt optisch nicht zu unterscheiden.

Die Trockensubstanz wurde in 1 ml sterilem Aqua dest. aufgelöst, 0,6 ml der Lösung wurden dem Patienten injiziert.

So ergaben sich folgende Dosierungen:

- 1.) Dosierungsgruppe 0: 0 IU IFN- α_2
- 2.) Dosierungsgruppe 1: 3×10^6 IU IFN- α_2
- 3.) Dosierungsgruppe 2: 6×10^6 IU IFN- α_2

Einigen Patienten, die gleich zu Beginn der Behandlung mit heftigem Fieber auf die Testmedikation reagierten, wurde im weiteren Verlauf gleichzeitig zur IFN-Injektion Paracetamol in Zäpfchenform verabreicht.

Um die sonst übliche, jedoch schmerzhaft intramuskuläre Injektion zu vermeiden, wurde das IFN subkutan injiziert. In Voruntersuchungen zeigte sich, daß ebenso ausreichende IFN-Spiegel im Plasma erzielt werden können. (214)

Eine chronische Niereninsuffizienz scheint nach bisherigen Erfahrungen keinen entscheidenden Einfluß auf die Pharmakokinetik von IFN zu nehmen. (20,105)

Tab.2: Plasmaspiegel von IFN- α_2 nach parenteraler Verabreichung von 10×10^6 IU/m² bei nierengesunden Probanden (Quelle: Shering Corporation, Study Protocol [214])

Verabreichungsart	Spitzenwert	Spiegel nach 24 Std.
subkutan	190 IU/ml (nach 8 Std.)	38 IU/ml
intramuskulär	200 IU/ml (nach 6 Std.)	29 IU/ml
intravenös	545 IU/ml (nach 30 Min.)	(54) IU/ml (nach 4 Std.)

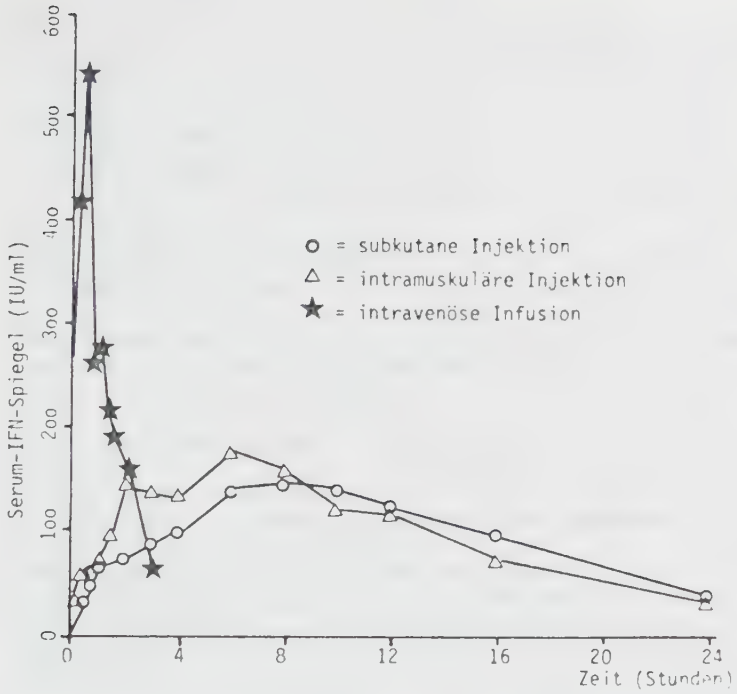


Abb.1: Plasmaspiegel von IFN- α_2 nach parenteraler Verabreichung von 10×10^6 IU/m² bei nierengesunden Probanden (aus Shering Corporation, International Clinical Study Protocol, [214])

2.7. IMMUNSUPPRESSIVES PROTOKOLL

2.7.1. Basistherapie:

Die Basisimmunsuppression setzte sich aus Ciclosporin und geringen Steroidmengen zusammen:

Ciclosporin: Initialdosis 14 mg/kg Körpergewicht, dann
Dosisanpassung abhängig von aktuellen Blutspiegeln

Steroide: Methylprednisolon mit einer Anfangsdosierung
von 32 mg/Tag, innerhalb von 8 Wochen schrittweise
Reduktion auf eine Dosis von 8 mg/Tag

Auf vereinzelte Modifikationen der Basistherapie wird
in Punkt 4.5.2.8. eingegangen.

2.7.2. Behandlung von Abstoßungskrisen

Die erste Abstoßungsbehandlung erfolgte mit einer
täglichen Bolusinjektion von 250 mg Methylprednisolon
intravenös täglich während einer Zeit von 3 Tagen.
Weitere Therapien waren innerhalb dieser Studie nicht
notig, da keine steroid-resistenten Abstoßungskrisen
beobachtet wurden.

2.8. UNTERSUCHUNGEN IM VERLAUF DER STUDIE

Das Studienprotokoll sah eine engmaschige Kontrolle der Patienten vor, besonders berücksichtigt werden sollten:

- klinische Untersuchungen
- klinisch-chemische Untersuchungen
- mikrobiologische Untersuchungen

2.8.1. Klinische Untersuchungen

Die Patienten wurden alle während ihres Klinikaufenthaltes mindestens 2mal pro Woche, in den ersten 8 Wochen nach der Entlassung 1mal pro Woche und in den darauffolgenden 8 Wochen mindestens alle 2 Wochen einmal ausführlich klinisch untersucht.

2.8.2. Klinisch-chemische Untersuchungen

In denselben Abständen erfolgten Untersuchungen der

- Hämatologie: Erythrozyten, Leukozyten, Differentialblutbild, Thrombozyten
- Elektrolyte: Natrium, Kalium, Chlorid
- Nierenfunktionswerte: Harnstoff, Kreatinin
- Leberfunktionswerte: sGOT, sGPT, Gesamtbilirubin
- Urinproben: pH, spez. Gewicht, Glukose, Eiweiß, Sediment

Die Untersuchungen wurden im Institut für klinische Chemie, Vorstand: Prof. Dr. M. Knedel, durchgeführt.

2.8.3. Mikrobiologische Untersuchungen

2.8.3.1. Bakteriologie

Bakteriologische Urinuntersuchungen wurden routinemäßig mindestens einmal jede Woche durchgeführt.

Bei positivem Befund fand eine Keimdiagnostik und Resistenzprüfung statt. Die Untersuchungen wurden im M.v.Pettenkofer-Institut/ München, Vorstand: Prof. Dr. F. Deinhardt, durchgeführt.

2.8.3.2. Virologie

- Serologie: In 14tägigen Abständen wurde Blut zur semiquantitativen Bestimmung von CMV-Antikörpern abgenommen. Der CMV-Antikörpernachweis erfolgte mit dem indirekten Hämagglutinationstest (eigene Durchführung, Beschreibung siehe 2.1.). Gleichzeitig wurden im Max-von-Pettenkofer-Institut/ München der Elisa- und KBR-Test auf CMV-Antikörper durchgeführt.

- Virusisolierung: aus Urin, Rachenspülwasser und peripheren Blutleukozyten durch Kultivierung auf Fibroblastenkulturen (WI 38, MRC 5) nach standardisierter Technik in 14tägigen Abständen. (146) (Durchführung: S. Schleibner, Abteilung für Transplantationschirurgie der LMU-München)

Die Seren der Patienten wurden gesammelt und bei -18°C eingefroren. Die semiquantitative Bestimmung der Antikörper erfolgte nach Therapieende in einem gemeinsamen Testansatz.

2.8.4. Bestimmung von Interferon-neutralisierenden Antikörpern und Interferon-Serumspiegeln

Zur Bestimmung von präexistierenden oder neu induzierten neutralisierenden Antikörpern gegen α -Interferon wurde vor Behandlungsbeginn und spätestens 1-3 Wochen nach Behandlungsende je 1 ml Patientenserum gesammelt.

Die Patientenseren, die zur Bestimmung der Interferon-serumspiegel dienten, wurden während eines Behandlungstages in der 2. Therapiewoche gewonnen - und zwar unmittelbar vor Injektion der Testmedikation, dann 4, 8, 12 und 24 Stunden nach Injektion.

Die Bestimmung von α -Interferonserumspiegel und neutralisierenden Antikörpern wurde von der Schering Corporation nach Standardmethoden durchgeführt.

(Neutralisierende Antikörper: radioimmunologischer Nachweis [180], IFN-Serumspiegel: "Cytopathic reduction assay" [253])

2.8.5. Registrierung von Nebenwirkungen durch die Testmedikation

Allen Patienten wurde mit Beginn der Injektionen ein Dokumentationsbogen übergeben, in den sie alle Besonderheiten, die sie in Zusammenhang mit der Medikation brachten, eintragen sollten. Es wurde jede Injektion mit Datum und Uhrzeit vermerkt.

Traten irgendwelche Besonderheiten auf, so sollte der Zeitpunkt von Beginn und Ende, sowie eine subjektive Abstufung nach dem Grad der Beeinträchtigung durch das Ereignis (schwer, mäßig, leicht) notiert werden.

2.8.6. Untersuchungen der Veränderungen von Lymphozytensubpopulationen im Verlauf der Studie

Zur Beurteilung des zellulären Infiltrates im Transplantat wurden in regelmäßigen Abständen Feinnadelaspirationsbiopsien (FNABs) durchgeführt und zytologisch mit der Differentialzählung des peripheren Blutes verglichen. (88)

Durch Dichtegradientenzentrifugation über Ficoll-Isopaque wurde ein mononukleäres Konzentrat aus dem peripheren Blut hergestellt und morphologisch ausgewertet. Die Anteile OKT3-, OKT4- und OKT8-positiver Zellen wurden mit indirekter Immunfluoreszenz gemessen. (Ausführung: U. Dendorfer, Institut für Experimentelle Chirurgie der LMU-München)

2.9. UNTERBRECHUNG ODER ABBRUCH DER TESTMEDIKATION

Wenn notwendig, konnte die Therapie bis zu einer Woche (= 3maliges Auslassen der Medikation) oder intermittierend bis zu 10 Dosierungen unterbrochen werden.

Die Therapie wurde unterbrochen, wenn:

- der Patient durch starke Therapienebenwirkungen, wie hohes Fieber, Leukozyten $< 1 \text{ G/l}$ oder Thrombozyten $< 80 \text{ G/l}$ beeinträchtigt wurde.

Die Therapie wurde abgebrochen, wenn:

- der Patient ernsthaft alarmierende Nebenwirkungen zeigte oder sich subjektiv unverhältnismäßig durch die Testsubstanz beeinträchtigt fühlte.

2.10. THERAPIEENDE

Ein bis drei Tage nach der letzten Testmedikation kamen die Patienten zu einer abschließenden klinischen Untersuchung. Dabei wurden nochmal alle Untersuchungen, die in Kapitel 2.8.2 und 2.8.3. dargestellt sind, durchgeführt; zusätzlich wurde noch ein thorakales und abdominelles Röntgenbild angefertigt, sowie ein EKG geschrieben.

2.11. STATISTISCHE VERFAHREN

Bei der statistischen Auswertung wurden Irrtumswahrscheinlichkeiten kleiner 5% ($p < 0.05$) als signifikant, solche größer als 5% ($p \geq 0.05$) als nicht signifikant gewertet.

Die Berechnung des Mittelwerts, des Medians, des arithmetischen Standardfehlers des Mittelwerts und des Medians erfolgte entsprechend der Literatur. (201)

Weiterhin wurden folgende statistische Testverfahren zur Auswertung herangezogen:

Exakter Fischertest:

Zum Vergleich der Grundwahrscheinlichkeiten zweier Binominalverteilungen mit kleiner Stichprobenzahl wurde der exakte Test von Fischer angewandt.

Die Testgröße errechnet sich nach folgender Formel:

$$P = \frac{(a+b)! (c+d)! (a+c)! (b+d)!}{n!} \sum \frac{1}{a_i! b_i! c_i! d_i!}$$

Dabei sind a, b, c und d die absoluten Häufigkeiten, wie sie in die Vierfeldertafel eingetragen werden; i bedeutet, daß für jede der aufgestellten Tafeln der hinter dem Summenzeichen stehende Ausdruck zu berechnen und dann in der Summe zusammenzufassen ist. (201)

H-Test von Kruskal und Wallis

Zum Vergleich mehrerer unabhängiger Stichproben wurde der H-Test verwendet, der eine Verallgemeinerung des U-Tests darstellt.

Die $n = \sum_{i=1}^k n_i$ Beobachtungen, Zufallsstichproben von Rangordnungen oder Meßwerten mit den Umfängen $n_1, n_2, \dots, n_k$ aus umfangreichen Grundgesamtheiten, werden der Größe nach aufsteigend geordnet und mit den Rängen von 1 bis n versehen.

Unter der Nullhypothese ist die Prüfgröße:

$$\hat{H} = \left[\frac{12}{n(n+1)} \right] \cdot \left[\sum_{i=1}^k \frac{R_i}{n_i} \right] - 3(n+1)$$

R_i = Summe der Ränge in der i-ten Stichprobe

H = Varianz der Stichproben - Rangsumme R_i

für große n ($n_i \geq 5$, $k \geq 4$) χ^2 -verteilt mit k-1

Freiheitsgraden

H_0 wird abgelehnt, sobald $H > \chi^2_{k-1, \alpha}$ (201)

3. ERGEBNISSE

3.1. CMV-SEROLOGIE DER DIALYSEPATIENTEN AUF DER MÜNCHENER WARTELISTE UND DER MÜNCHENER ORGANSPENDER

90 Patientenseren wurden auf CMV-Antikörper hin untersucht, dabei zeigten sich folgende Ergebnisse:

Tab.3: CMV-IHA-Antikörper von 90 Dialysepatienten der Münchener Warteliste für Nierentransplantation

- hoch positiv	(Titer $\geq 1:128$):	51 Pat. = 56,6%
- schwach positiv	(Titer $\geq 1:4$, $\leq 1:16$):	6 Pat. = 6,6%
insgesamt positiv:		= 63,2%
- negativ	(Titer $< 1:4$)	33 Pat. = 36,8%

Zum Vergleich wurden die Seren von 57 Organspendern, die dem Münchener Zentrum im Zeitraum von Oktober 1984 bis August 1985 gemeldet wurden, ausgetestet:

Tab.4: CMV-IHA-Antikörper von 57 Organspendern

- hoch positiv	(Titer $\geq 1:128$):	34 Pat. = 59,7%
- schwach positiv	(Titer $\geq 1:4$, $\leq 1:16$):	8 Pat. = 14,0%
insgesamt positiv:		= 73,7%
- negativ	(Titer $< 1:4$)	15 Pat. = 26,3%

Dieser Vergleich zeigt, daß die CMV-Durchseuchung der Dialysepatienten auf der Münchener Warteliste durchaus mit der der Normalbevölkerung vergleichbar ist ($X^2=1,7$: keine statistische Signifikanz).

3.2. 1FN-g₂ BEI NIERENTRANTPLANTIERTEN ALS PROPHYLAXE GEGEN DIE SEKUNDÄRE CMV-INFESTION UNTER CS-THERAPIE

3.2.1. Patientenmortalität

In keiner der drei Patientengruppen kam es zu einem Todesfall im Beobachtungszeitraum.

3.2.2. Auftreten von CMV-Infektionen

Die Häufigkeit von CMV-Infektionen unter entsprechender Testmedikation sind in Tabelle 5 wiedergegeben:

Tab.5: Häufigkeit von CMV-Infektionen in Abhängigkeit verschiedener diagnostischer Möglichkeiten und unterschiedlicher Therapieformen

Therapie	INFEKTIONSNACHWEIS			Gesamt
	Klinisch	Serologisch	Virus-isolierung	
D.-Gruppe 0 (n=5)	3/5	3/5	0/5	3/5 (60%)
D.-Gruppe 1 (n=7)	1/7	2/7	1/7	2/7 (28%)
D.-Gruppe 2 (n=6)	0/6	0/6	0/6	0/6 (0%)

Unter Berücksichtigung klinischer und serologischer Zeichen, sowie der Ergebnisse aus der Virusisolierung konnte in Gruppe 0 (Placebo) eine CMV-Infektionsinzidenz von 60 %, in Gruppe 1 (3×10^6 IU) von 28%, in Gruppe 2 (6×10^6 IU) keine einzige CMV-Infektion diagnostiziert werden (0%).

Vergleicht man die Placebogruppe (n=5) mit allen Interferon-behandelten Patienten (n=13), so zeigt der Häufigkeitsunterschied von CMV-Infektionen (3/5 : 2/13) jedoch keine statistische Signifikanz (exakter Fischer-test).

3.2.2.1. Klinischer und zeitlicher Verlauf der Infektionen (Überblick)

Der Ausprägungsgrad der insgesamt 5 diagnostizierten CMV-Infektionen erstreckte sich von der asymptomatischen bis zur lebensbedrohlichen schwersten Infektion.

Häufigstes Symptom war ein Fieberanstieg verbunden mit Schweißausbrüchen und Müdigkeit;

außerdem konnte ein Abfall der Leukozytenzahl und der Thrombozytenzahl, sowie ein Anstieg der relativen Lymphozytenzahl diagnostiziert werden.

Des weiteren kam es vereinzelt unter der Infektion (besonders bei mittelschweren und schweren Fällen) zu einem Anstieg des Serumkreatinins.

Schließlich traten auch die für CMV-Infektionen typischen Superinfektionen mit *Pneumocystis-carinii* und bakteriellen Erregern auf.

Das Auftreten der klinischen Symptomatik konnte durchweg erst 1-3 Wochen nach Anstieg von CMV-Antikörpern im IHA-Test beobachtet werden.

In der Placebogruppe erkrankten die Patienten in der 3.-13. Woche n.T., während die Patientin aus Gruppe 1 in der 8. Woche n.T. symptomatisch erkrankte. Bei der 2. Patientin aus dieser Gruppe, deren serologisch diagnostizierte CMV-Infektion asymptomatisch blieb, fand sich der Antikörperanstieg in der 8. Woche n.T..

Der Ausprägungsgrad der Infektion erstreckte sich in der Placebogruppe von leicht bis mittelschwer, in Gruppe 1 dagegen von asymptomatisch bis schwer.

3.2.2.2. Serologischer Infektionsnachweis

Die Patientenserum wurden in regelmäßigen Abständen auf CMV-Antikörper hin untersucht .

Der Mitteltitel des Ausgangswertes aller Patienten lag bei 1:256 im IHA-Test.

Es werden hier nur die semiquantitativen Titerverläufe von Patienten, bei denen ein Anstieg nachzuweisen war, dargestellt; außerdem werden anhand der Titerverläufe von 3 Patienten die Empfindlichkeiten der verschiedenen Antikörpernachweismethoden (IHA, KBR, Elisa) gegenübergestellt.

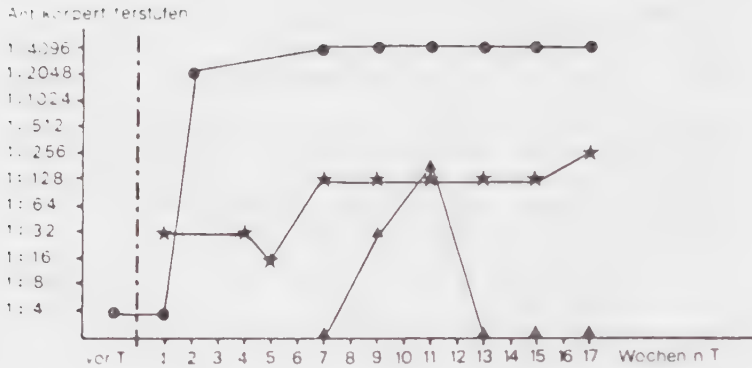


Abb. 2: Serologischer Nachweis einer CMV-Infektion bei dem Patienten "F.S.". Die Abszisse zeigt den zeitlichen Abstand zur vorausgegangenen Transplantation, die Ordinate die Titerstufe, die mit der entsprechend durchgeführten Methodik gerade noch positiv ausfiel.
[● = IHA, ★ = KBR, ▲ = Elisa]

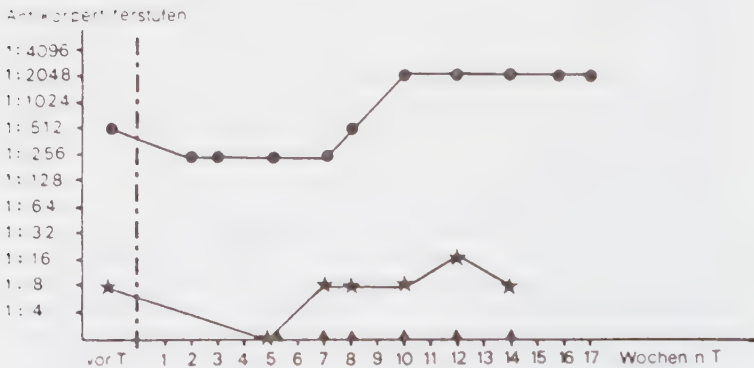


Abb. 3: Serologischer Nachweis einer CMV-Infektion bei dem Patienten "E.S.". Die Abszisse zeigt den zeitlichen Abstand zur vorausgegangenen Transplantation, die Ordinate die Titerstufe, die mit der entsprechend durchgeführten Methodik gerade noch positiv ausfiel.
[● = IHA, ★ = KBR, ▲ = Elisa]

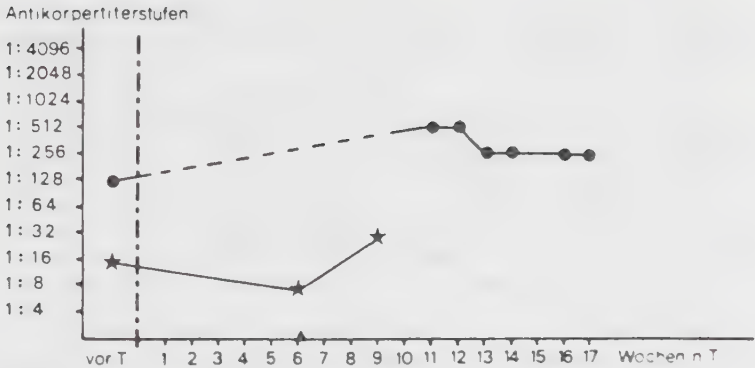


Abb.4: Serologischer Nachweis einer CMV-Infektion bei dem Patienten "W.M.". Die Abszisse zeigt den zeitlichen Abstand zur vorausgegangenen Transplantation, die Ordinate die Titerstufe, die mit der entsprechend durchgeführten Methodik gerade noch positiv ausfiel.
[● = IHA, ★ = KBR, ▲ = Elisa]

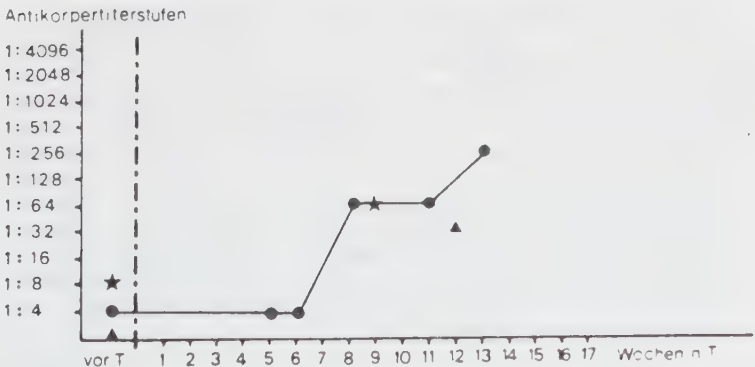


Abb.5: Serologischer Nachweis einer CMV-Infektion bei dem Patienten "E.P.". Die Abszisse zeigt den zeitlichen Abstand zur vorausgegangenen Transplantation, die Ordinate die Titerstufe, die mit der entsprechend durchgeführten Methodik gerade noch positiv ausfiel.
[● = IHA, ★ = KBR, ▲ = Elisa]

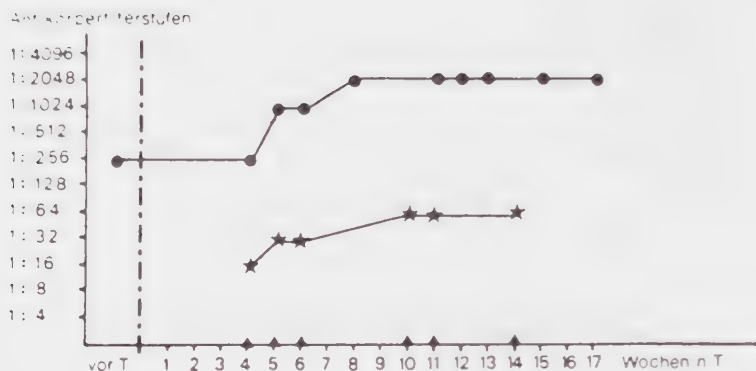


Abb.6: Serologischer Nachweis einer CMV-Infektion bei dem Patienten "M.B.". Die Abszisse zeigt den zeitlichen Abstand zur vorausgegangenen Transplantation, die Ordinate die Titerstufe, die mit der entsprechend durchgeführten Methodik gerade noch positiv ausfiel.

[● = IHA, ★ = KBR, ▲ = Elisa]

3.2.2.3. Infektionsnachweis durch Virusisolierung

Nur bei einem Patienten ("E.P.") gelang mit Urin aus der 11. Woche nach Transplantation die Isolierung des Cytomegalievirus. Die Identifikation des Erregers erfolgte anhand des typischen zytopathogenen Effekts.(146)

In allen anderen Fällen blieb das Resultat negativ. (Ausführung S. Schleibner, Abteilung für Transplantationschirurgie der LMJ-München)

3.2.2.4. Kasuistiken

In der Placebogruppe zeigten die drei serologisch nachweisbar CMV-Erkrankten leichte bis mäßige klinische Symptome.

1.) Ein 39jähriger 2.Transplantierter ("F.S.") litt in der 3. Woche nach der Transplantation an starker Müdigkeit und Schweißausbrüchen. Ein leichter Thrombozyten- und Leukozytenabfall fiel ebenfalls auf. Bei gleichzeitigem Auftreten dieser klinischen Symptome und einem entsprechenden Titeranstieg für CMV wurde eine symptomatische CMV-Infektion diagnostiziert und eine Therapie mit intravenös applizierbarem CMV-Immunglobulin (Cytotect®) eingeleitet.

Der Patient erholte sich innerhalb weniger Tage von der Infektion, die als leicht eingestuft werden kann.

2.) Ein 50jähriger 1.Transplantierter ("E.S.") zeigte in der 8.-13. Woche nach Transplantation folgende Symptome:

Fieber bis 38,8°C, starke Müdigkeit, sensorische Störungen in den Beinen, Herzklopfen, keine Veränderungen im Blutbild.

Der Patient selbst führte die Symptome auf die "Spritzen" zurück, daher ist nicht klar zu differenzieren, inwieweit es sich um einen Placeboeffekt handelt. Da der Patient sich in seiner Leistungsfähigkeit eingeschränkt fühlte - eine stationäre Behandlung war jedoch zu keinem Zeitpunkt nötig - sind seine Symptome als **■**mittelschwer einzustufen.

3.) Ein 54jähriger 2.Transplantierter ("W.M.") litt während des gesamten Beobachtungszeitraums an chronischen Harnwegsinfekten mit rezidivierenden Fieberschüben, so daß womöglich die CMV-Symptomatik davon überdeckt wurde.

Der CMV-Titeranstieg war in der 11. Woche nach der Transplantation nachzuweisen; der Patient litt in der 11. und 12. Woche nach der Transplantation unter Fieberschüben bis zu 39,2°C, wobei er zuvor eine fast 4wöchige fieberfreie Periode hatte. Im Urin waren in der 11. Woche n.T. 10⁴ Keime/ml von *Proteus mirabilis* nachzuweisen.

In der 13. bis 16. Woche n.T. konnten aus dem Urin Herpes-simplex-Viren isoliert werden (S. Schleibner, Abteilung für Transplantationschirurgie der LMU-München).

Der nachzuweisende bakterielle Harnwegsinfekt persistierte bis über den 16wöchigen Beobachtungszeitraum hinaus, das Fieber sank jedoch in der 12. Woche auf Normalwerte. Die Therapie bestand aus Pipemidacit (800 mg/ Tag) für 10 Tage und anschließend 10 Tage aus Amoxicillin (1500 mg/ Tag).

In der 13. Woche fiel ein starker Anstieg der relativen Lymphozytenzahl (6 -> 39%) bei leicht abfallender Leukozytenzahl (12,4 -> 6,0 G/l) im Vergleich zu Werten aus der 10. Woche n.T. auf. Die Thrombozytenzahl lag in diesem Zeitraum immer im unteren Normbereich (zwischen 77 und 165 G/l) - Veränderungen, die durch eine CMV-Infektion bedingt sein können.

Die zeitliche Koinzidenz von Harnwegsinfekt und CMV-Infektion erschwert die Zuordnung der klinischen Symptome und das Einstufen des Schweregrads der Symptome. Gleichzeitig ist bekannt, daß durch die virusinduzierte Suppression der zellulären Immunität eine Basis für rezidivierende bakterielle Infekte geschaffen wird. (6,38,39,98,190)

Unter Berücksichtigung der oben genannten Einschränkungen ist der Patient als fraglich **mittelschwer** zu klassifizieren.

In Gruppe 1 kam es in 2 Fällen zu einer CMV-Infektion.

1.) Bei einer 57jährigen 1.Transplantierten ("E.P.") war der postoperative Verlauf vollkommen komplikationslos und zeichnete sich durch eine sehr gute Transplantatfunktion aus.

In der 8. Woche n.T. war ein Antikörperanstieg im IHA-Test nachzuweisen (1:8 -> 1:64), die Patientin blieb jedoch vorerst vollkommen beschwerdefrei.

Erst in der 11. Woche n.T. kam die Patientin mit starkem Husten und 38°C Fieber in die Klinik und wurde stationär aufgenommen.

Im Serum war ein Kreatininanstieg von 1,5 auf 1,9 mg% nachzuweisen. Das Röntgenthoraxbild vom darauffolgenden Tag zeigte über die ganze Lunge verteilte Infiltrate. Der Zustand der Patientin verschlechterte sich so dramatisch, daß sie 2 Tage später intubiert und künstlich beatmet werden mußte. Durch bronchoalveoläre Lavage konnte eine Pneumocystis-carinii-Infektion diagnostiziert werden.

Alle immunsuppressiven Medikamente wurden nun abgesetzt und als Antibiotikum Trimetoprim-sulfamethoxazol (Bactrim®) verabreicht.

Die Patientin mußte 10 Tage lang maschinell beatmet werden, erholte sich dann aber langsam von der Infektion. Die Transplantatfunktion war jedoch irreversibel verloren.

Zur Einstufung dieser schweren Infektion ist zu erwähnen, daß Pneumocystis-carinii als typisches Protozoon gilt, das bei CMV-Superinfektionen vorkommt. (6)

Jedoch fällt auf, daß die Patientin nach dem Antikörperanstieg in der 8. Woche noch eine vollkommen beschwerdefreie Phase hatte und aus diesem symptomatischen Intervall heraus die oben beschriebene fulminante Lungeninfektion entwickelte, was nicht dem typischen zeitlichen Verlauf einer CMV-Infektion entspricht. (6,171)

Dennoch spricht der Gesamtverlauf dafür, daß sich die Pneumocystis-carinii-Infektion auf dem Boden einer CMV-Infektion entwickelt hat. So ist dieser Verlauf als "schwer" zu werten.

2.) Eine 54jährige 2.Transplantierte ("M.B.") mit guter postoperativer Transplantatfunktion klagte in der Zeit der nachweisbaren CMV-Titererhöhung im IHA-Test (5.Woche n.T.) über Kopfschmerzen und Schweißausbrüche - Symptome, die auch als Nebenwirkungen von IFN zu erklären sind.

Sie hatte außerdem vorübergehend einen leichten Harnwegsinfekt mit E.coli, Proteus vulgaris und Candida im Urin, der jedoch ohne weiterreichende Therapie wieder abklang.

In der 7. Woche n.T. fiel die Thrombozytenzahl von 143 auf 69 G/l ab.

In der 10.-16. Woche n.T. erlitt die Patientin 4mal einen "Grand-mal"-Anfall.

Bei fachneurologischer Untersuchung einschließlich kranielles Computertomogramm wurde die Diagnose eines idiopathischen Anfallsleidens gestellt und eine medikamentöse antikonvulsive Therapie eingeleitet.

Auch bei retrospektiver Analyse ist eine ätiologische Zuordnung der beschriebenen Symptomatik nicht möglich.

Aus diesem Grund wird die serologisch nachgewiesene CMV-Infektion als "asymptomatisch" gewertet.

3.2.2.5. Veränderungen in den Lymphozytensubpopulationen

Feinnadelaspirationsbiopsie aus der Transplantatniere: Das sog. "Total corrected Increment" (TCI), das als Maß für Ausprägung und Aktivierungsgrad der zellulären Transplantatinfiltration gilt, ist sowohl während einer Abstoßungsreaktion als auch unter einer CMV-Infektion deutlich erhöht (Kontrollgruppe 0,9 : Gruppe mit Virusinfektion 3,2).

Ebenso **erhöht** sind (bezogen auf die Gesamtlymphozytenzahl):

- der Anteil aktivierter Lymphozyten (0 -> 5)
- der Anteil an "Large Granular Lymphocytes" (LGLs) (13 -> 27)

vermindert ist dagegen:

- das OKT 4:8-Verhältnis im peripheren Blut (1,4 -> 0,5)

Da die Verminderung des Verhältnisses relativ früh erfolgt, gilt es als wichtiges prognostisches und diagnostisches Hilfsmittel.

Die Umkehr des Verhältnisses wird vorallem durch eine starke Abnahme der T4 - (Helfer-)Lymphozyten und einer gleichzeitigen Zunahme der T8- (Suppressor-) Zellen verursacht.

Das mononukleäre Konzentrat, das durch Dichtegradientenzentrifugation hergestellt wurde, zeigt ein klar aktiviertes Lymphozytenbild (aktivierte Lymphozyten und LGLs). Siehe auch Tabelle unter 3.2.4.4.

(Quelle: U.Dendorfer, Institut für Experimentelle Chirurgie der LMU-München, Manuskript in Vorbereitung)

3.2.3. Auftreten von Interferon-neutralisierenden Antikörpern und Interferonserumspiegel nach Applikation des Testpräparates

Nur bei einem Patienten ("A.G.") fiel der Test auf präexistierende IFN-neutralisierende Antikörper positiv aus. Von diesem Patienten stand keine Serumprobe aus der Zeit nach Behandlungsende zur Verfügung; der Patient schied vorzeitig aus der Studie aus, da die Testmedikation wegen eines schwerwiegenden kardiologischen Zwischenfalles abgesetzt wurde.

Das Auftreten von neutralisierenden Antikörpern wurde bisher bei der Vielzahl von durchgeführten IFN-Studien nur sehr vereinzelt beschrieben, so daß davon ausgegangen werden kann, daß IFN nur eine geringe antikörperinduzierende Wirkung besitzt (siehe 4.5.2.1). (119,149,222,231,232)

Die Ergebnisse, die die Bestimmung der Interferonserumspiegel erbrachte, zeigt Tabelle 6

Tab 6.: Interferonserumspiegel im Tagesprofil einzelner Patienten unmittelbar vor (=0 Stunden), 4, 8, 12 und 24 Stunden nach Applikation der Testmedikation (alle Angaben in U/ml).

	0	4	8	12	24 Std.
Placebo					
J.M.	≤9,5	≤9,5	≤9,5	≤9,5	9,5
O.J.	9,5	19	≥9,5	19	9,5
F.S.	9,5				
E.S.	9,5	9,5	≥9,5	9,5	
W.M.	≤9,5	≤9,5	≤9,5	≤9,5	<9,5
Gruppe 1 (3x 10 ⁶ IU)					
E.F.	19	38	38	≥9,5	≥9,5
E.P.	9,5	<9,5	<9,5	<9,5	9,
F.W.	19	19	9,5	19	19
A.W.	<9,5	≥9,5	≥9,5	9,5	≥9,5
Gruppe 2 (6x 10 ⁶ IU)					
H.M.	<9,5	19	19	19	38
E.H.	19	38	38	38	38
J.J.	<9,5	≤9,5	≤9,5	<9,5	≥9,5
E.S.	<9,5	9,5	38	38	≥9,5

In der Placebogruppe lagen die Interferonspiegel alle im unteren meßbaren Bereich, wogegen sie in Gruppe 1 und 2 bis zu 38 U/ml anstiegen.

Dennoch erreichten zwei Patienten aus Gruppe 1 und ein Patient aus Gruppe 2 keine höheren Serumspiegel als die Patienten aus der Placebogruppe.

Zu den beiden Patienten aus Gruppe 1 zählt auch die Patientin ("E.P."), die im Verlauf der Studie an einer sehr schweren CMV-Infektion mit Pneumocystis-Superinfektion erkrankt ist.

Insgesamt liegen alle Werte niedriger, als in Anlehnung an frühere Studien mit Interferonserumspiegelbestimmung erwartet werden konnte.

(S.H. Cheeseman: 3×10^6 IU, 2mal/Woche i.m. -> 17-200 U/ml 4-12 h nach Verabreichung, 15-20 U/ml 18-24 h nach Verabreichung; [47])

M.S. Hirsch: 3×10^6 IU 3mal/Woche i.m.-> 12-120 U/ml 4-24 h nach Verabreichung [102])

3.2.4. Durch das Testpräparat hervorgerufene Nebenwirkungen und Veränderungen

3.2.4.1. Klinische Symptome

Aus Tabelle 7 ist das Auftreten der verschiedenen Nebenwirkungen durch das Testpräparat, die von den Patienten als solche notiert wurden, ersichtlich. Dabei wird der Grad der Beeinträchtigung für den Patienten durch das Symptom in Abhängigkeit von Stärke, Dauer und Häufigkeit besonders berücksichtigt.

Im Einzelnen bedeutet:

- Grad 1 (*): Der Patient fühlt sich kaum beeinträchtigt.
- Grad 2 (**): Der Patient fühlt sich bei der Abwicklung seiner normalen Lebensgewohnheiten beeinträchtigt.
- Grad 3 (***): Der Patient oder der Arzt wünschte aufgrund der eingetretenen Symptome eine Unterbrechung der Therapie.
- Grad 4 (****): Die Nebenwirkungen erzwangen einen Therapieabbruch

Tab.7: Aufgetretene Symptome in den unterschiedlichen Therapiegruppen nach Gabe der Testmedikation (subjektive Beurteilung: * = geringe Beeinträchtigung, ** = Beeinträchtigung im normalen Lebensablauf, *** = Therapieunterbrechung gewünscht, **** = mit Therapieabbruch)

Patient	Alter	Fieber	Kopfschmerzen a) akut b) chronisch	Tachykardien	kardiotoxische Erregungen	abdominelle Übelkeit	Schüttelfrost	Gelenkschmerzen	Schweißausbruch	Müdigkeit	neurologische Störungen
Placebo:											
J.M.	32 J.	**	*a	**							
F.S.	38 J.							**	*		
W.M.	53 J.										
E.S.	50 J.		*b	**					**	*	
O.J.	49 J.										
		1/5	2/5	2/5	-	-	-	-	1/5	2/5	1/5
Gruppe 1 (3x 10 ⁶ IU)											
E.P.	57 J.										
E.F.	30 J.	**	*a								
A.W.	56 J.	**			****	**					
F.W.	33 J.							*			
I.T.	27 J.	*									
J.D.	47 J.	**	**b		*	*	**		*		
M.B.	41 J.	*	***b				**			**	
		5/7	3/7	-	1/7	2/7	1/7	2/7	1/7	1/7	1/7
Gruppe 2 (6x 10 ⁶ IU)											
L.V.	42 J.	***	**a	***	**	**					
E.S.	31 J.	*	**b				*				
A.G.	48 J.	*			****						
H.M.	42 J.	***	**a	**					***		
J.J.	29 J.	**	**b		**		**		**	*	
E.H.	56 J.	*			*						
		6/6	4/6	2/6	1/6	3/6	1/7	2/6	-	2/6	1/6

Die Symptome, die die Patienten aus der Gruppe 0 notierten, waren meist schwach ausgeprägt und können bei "F.S." und "E.S." auch durch eine serologisch diagnostizierte CMV-Infektion und bei "J.M." durch eine akute bakterielle Gastroenteritis erklärt werden.

In Gruppe 1 und 2 konnte ein deutlicher zeitlicher Zusammenhang der Symptome mit dem Zeitpunkt der Injektion festgestellt werden.

Die Fieberschübe traten meist 1-2 Stunden nach der Injektion auf und hielten durchschnittlich 6-8 Stunden an.

Auffallend war bei einem Patienten, der nach fast jeder morgendlichen Injektion Fieber bis zu 38°C bekam, daß er, nachdem er sich die Spritzen abends geben ließ, nicht mehr unter Fieber litt. (vgl.3)

Die heftigste Fieberreaktion trat meist unmittelbar nach den ersten Injektionen auf, später flaute sie ab und beeinträchtigte den Patienten nur noch wenig, in 4 Fällen jedoch verstärkte sich die Fieberreaktion nach ca. 10 Wochen für einige Injektionen nochmals erheblich.

Nur in einem Fall fühlte sich ein Patient aus Gruppe 2 gleich nach den ersten Injektionen durch hohes Fieber, Tachykardie, Schüttelfrost und abdominelle Beschwerden so stark beeinträchtigt, daß er einen Therapieabbruch wünschte.

Kopfschmerzen traten in verschiedenen Zusammenhängen und in verschiedenen Therapiephasen auf. Sie zeigten eine ganz unterschiedliche Chronizität.

- Bei nur 3 Patienten (einer aus Gruppe 1 ["E.F."] und zwei aus Gruppe 2 ["H.M." + "L.V."]) stellten sie in Zusammenhang mit einer Fieberreaktion ein einmaliges Ereignis von kurzer Dauer (ca. 4 Std.) dar.
- Bei 4 Patienten (zwei aus Gruppe 1 ["M.B." + "J.D."] und zwei aus Gruppe 2 ["E.S." + "J.J."]) häuften sich die Kopfschmerzen in der späten Therapiephase (ab 7. Woche) und entwickelten sich zu Dauerkopfschmerzen oder traten, nachdem sie erstmals nach IFN-Injektionen bemerkt wurden, im weiteren Verlauf zu jeder Injektion regelmäßig wieder auf und dauerten dann bis zu 10 Stunden an. Diese Form von Kopfschmerzen trat ohne begleitende Fieber- oder sonstige Reaktionen auf.

Nur bei einer Patientin mit Dauerkopfschmerzen aus Gruppe 1 ("M.B.") wurde ein Auslaßversuch unternommen; er brachte jedoch keine wesentliche Besserung.

Die aufgetretenen **Tachykardien** (Puls > 100 in Ruhe) waren dagegen Einzelereignisse und traten meist in Zusammenhang mit einer starken Fieberreaktion auf.

In zwei Fällen können kardiologische Zwischenfälle im Verlauf der Studie mit der bekannten **kardiotoxischen Wirkung** von IFN in einen möglichen Zusammenhang gebracht werden.

Bei einem Patienten aus Gruppe 2 ("A.G.") trat in der 6. Woche n.T. eine bedrohliche Tachyarrhythmie auf, die mit Verapamil und Digitalis behandelt wurde. Der Patient reagierte zuvor nur 2mal mit einer leichten Fieberreaktion auf die Injektion und vertrug sie ansonsten gut.

Vor der Transplantation wurde bei dem Patienten lediglich ein labiler Hochdruck diagnostiziert. Die Therapie mit der Testmedikation wurde wegen der bedrohlichen Situation abgebrochen und es traten bei diesem Patienten später auch nie mehr derartige Symptome auf. Hier hat mit großer Wahrscheinlichkeit das Interferon die Tachyarrhythmie ausgelöst.

Bei einem 56jährigen Patienten ("A.W.") war vor der Transplantation angiografisch eine KHE Grad II gesichert. In der 8. Woche n.T. entwickelte er eine "Crescendoangina"; nach einer weiteren Herzkatheteruntersuchung wurde die Indikation zu einer Bypassoperation gestellt, die erfolgreich verlief.

Bei den **abdominellen Beschwerden** wie Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, handelte es sich meist um einmalig auftretende Ereignisse in Zusammenhang mit einer stärkeren Fieberreaktion.

Gleiches gilt für **Schüttelfrost** und **Gelenkbeschwerden**. Bei einem Patienten aus Gruppe 1 ("J.D.") überwogen jedoch die Gelenkbeschwerden die meiste Zeit die Beeinträchtigung durch Fieberreaktionen.

Schweißausbrüche wurden nur zweimal als Nebenwirkung angegeben, wobei sie einmal kurzfristiger Natur waren und bei diesem Patienten aus Gruppe 0 ("F.S.") eher auf eine beginnende CMV-Infektion zurückgeführt werden konnten. Im anderen Fall klagte die Patientin aus Gruppe 1 ("M.B.") über ein ständig vermehrtes Schwitzen in den ersten Wochen der Therapie.

Auch sogenannte **neurologische Symptome** wurden unter der IFN-Therapie registriert:

Ausgeprägte Müdigkeit, Antriebsarmut und depressive Verstimmung notierten 2 der 4 Patienten aus Gruppe 2 ("H.M." und "J.J."), die die Therapie nicht vorzeitig wegen sonstiger starker Nebenwirkungen abgebrochen hatten, besonders in den letzten Wochen des Beobachtungszeitraums mit zunehmender Ausprägung. Bei einem der beiden Patienten wurde die Therapie deshalb unterbrochen. Der andere Patient klagte zusätzlich über kurzzeitige Parästhesien in den Händen.

In zeitlichem Zusammenhang mit der Interferonbehandlung traten bei einer 43jährigen Patientin aus Gruppe 1 ("M.B.") vier **Grand-mal-Anfälle** auf. Der erste Anfall ereignete sich in der 10. Woche n.T., der letzte in der 16. Woche n.T. trotz begonnener Carbamazepintherapie. Der 1. Anfall fiel in eine Phase, in der die Patientin wegen starker Dauerkopfschmerzen gerade keine IFN-Injektionen erhielt. Das durchgeführte EEG zeigte die typischen pathologischen Veränderungen, das CCT keinen Anhalt für eine Raumforderung. Da die Anfälle zur damaligen Zeit als idiopathische gewertet wurden, wurden nach der genannten Unterbrechung die IFN-Injektionen fortgesetzt.

Es ist jedoch nicht auszuschliessen, daß die Krampfanfälle auch durch die Interferongabe bedingt sein können. (144,181,193,218)

Tabelle 8 zeigt die zeitlichen Zusammenhänge und Verläufe der beschriebenen Interferon Nebenwirkungen.

TAB. 8: ZEITLICHER ZUSAMMENHANG VON IFN-NEBENWIRKUNGEN BEI 18 PATIENTEN IN EINEM ZEITRAUM VON 16 WOCHEN

	Zeitpunkt des 1. Auftretens	durchschnittl. Häufigkeit je Patient	Intervall zw. IFN-Injektion u. Symptom	durchschnittl. Dauer der Symptomatik	Ausprägungs- grad	von Symptomen betroffene Pat. unter IFN-Ther.
Fieber	meist 1. Woche (max. 9. Woche)	5 - 10 mal (max. 18 h)	1 - 8 h (max. 48h)	4 - 12 h	I - IV	11/13
Kopfschmerzen	1x bei 1. Inj. od. 5.-7. Woche	1x - ständig	1-12 h	6 h - ständig	I - III	7/13
Tachykardien	1. Woche	2x	1-4 h	2-6 h	II - III	3/13
kardiotox. Wirkungen	6./8. Woche	1x	4/10 h	Min./ 4 h	IV	2/13
abdom. Beschw. Übelkeit, Erbrechen	1x bei 1. Inj. od. 4.-7. Woche	1-2x	1-12 h	3-10 h	I - II	5/13
Schüttelfrost	1. Woche	2x	1 h	3 h	IV	1/13
Gelenkschmerz	4.-14. Woche	1-6x	0,5-6 h	6-12 h	I-II	4/13
Schweißausbr.	4.-5. Woche	ständig	scheinbar un- abhängig	ständig	I	2/13
Müdigkeit	4.-8. Woche	1x - ständig	1-12 h	12 h - ständig	I-III	4/13
Weitere neurol. Störungen	5./10. Woche	4x/häufig	fraglich/12h	Min./4-6 h	I-II	2/13

Die Beobachtungen verdeutlichen, daß der Grad und die Häufigkeit der Nebenwirkungen stark dosisabhängig sind. Therapieabbrüche, die **eindeutig** auf IFN zurückzuführen waren, kamen nur in Gruppe 2 vor.

Die Dosisabhängigkeit der subjektiven Nebenwirkungen wird weiter durch die Ergebnisse in Tabelle 9 und Abb.7 unterstrichen:

Tab.9: Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen, die die Patienten zu den Testinjektionen notierten

Gruppe 0:	bei 18 von insgesamt 216 Injektionen	= 8%
Gruppe 1:	bei 55 von insgesamt 236 Injektionen	= 23%
Gruppe 2:	bei 84 von insgesamt 182 Injektionen	= 46%

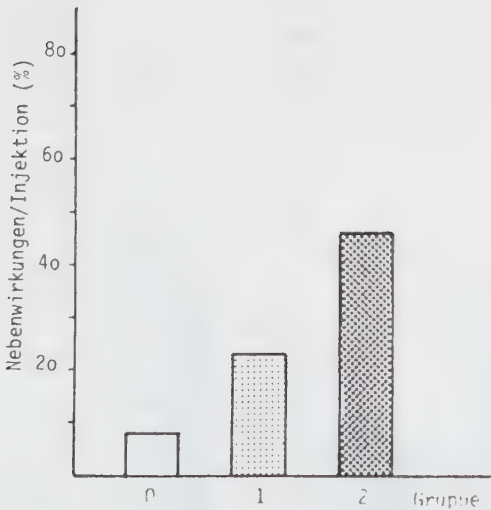


Abb.7: Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen, die die Patienten zu den Testinjektionen notierten

Außerdem zeigte sich, daß die Gesamtgabe von Testinjektionen durch die Dosierung beeinflusst wurde. Diese Abhängigkeit wurde durch die häufigeren Unterbrechungen und früheren Abbrüche der Therapie wegen Nebenwirkungen in den höheren Dosierungsgruppen bedingt.

Tab.10: Von den insgesamt 48 Injektionen/Patient in 16 Wochen, die normalerweise ohne Therapieunterbrechung oder -abbruch gegeben werden sollten, wurden durchschnittlich verabreicht:

Gruppe 0:	43,2 Injektionen
Gruppe 1:	33,6 Injektionen
Gruppe 2:	30,3 Injektionen

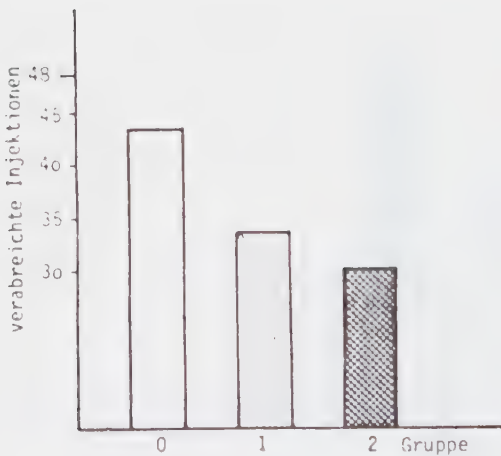


Abb.8: Darstellung, wieviele der normalerweise 48 Injektionen/Patient in 16 Wochen (ohne Therapieunterbrechung oder -abbruch) in jeder Therapiegruppe tatsächlich verabreicht wurden (Angabe des Mittelwertes).

3.2.4.2. Hämatologische Veränderungen

In der Literatur wurde mehrfach beschrieben, daß IFN dosisabhängig einen suppressiven Effekt auf die rote und weiße Blutzellreifung ausübt. (27,161,209)
Ob dieser Effekt auch bei niedriger IFN-Dosierung auftritt, sollte durch Verlaufsbeobachtung der absoluten Leukozyten- und Thrombozytenzahlen im peripheren Blut und dessen Hämoglobingehaltes untersucht werden.

Tab.11: Durchschnittliche Leukozytenzahl je Gruppe und Therapiezeitraum (G/l); Mittelwert und Standardfehler des arithmetischen Mittelwertes

	1.Mon.	2.Mon.	3.Mon.	4.Mon.
Gruppe 0 (Placebo)	7,92 (s=0,72)	8,12 (s=0,58)	8,34 (s=0,60)	7,74 (s=0,41)
Gruppe 1 (3×10^6 IU)	9,74 (s=1,54)	6,43 (s=0,53)	7,75 (s=0,94)	6,98 (s=1,24)
Gruppe 2 (6×10^6 IU)	8,02 (s=0,66)	5,96 (s=0,98)	8,00 (s=2,01)	7,03 (s=0,49)

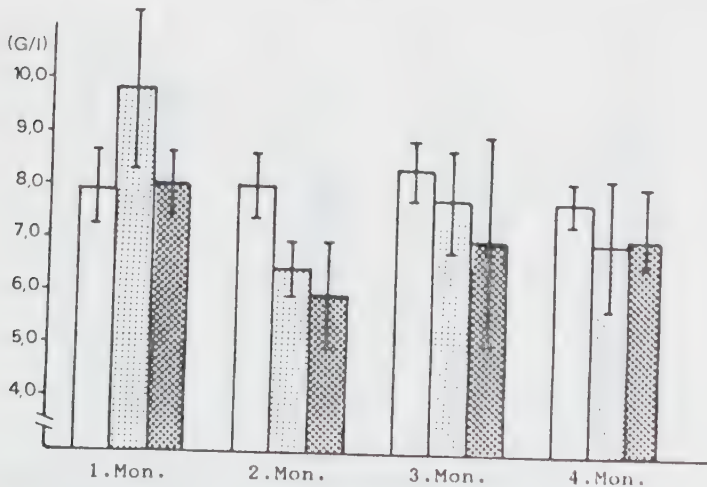


Abb.9: Durchschnittliche Leukozytenzahl je Gruppe und Therapiezeitraum (G/l); Mittelwert und Standardfehler des arithmetischen Mittelwertes.

{ □ = Gruppe 0, ▨ = Gruppe 1, ▩ = Gruppe 2 }

Nur bei je einem Patienten aus Gruppe 0, 1 und 2 sank die Leukozytenzahl kurzfristig auf Werte zwischen 2,2 und 3,3 G/l. Bei einem Patienten aus Gruppe 1 ("A.W."), bei dem der Wert in der 6. Woche n.T. auf 2,2 G/l sank, wurde die Testmedikation für 2 Injektionen ausgesetzt. Die Werte stiegen dann auf über 3 G/l an und fielen in der Folgezeit bei regelmäßiger IFN-Dosierung nicht mehr ab.

Die in Abb.9 erkennbaren Unterschiede zeigen keine statistische Signifikanz (H-Test).

Tab.12: Durchschnittliche Thrombozytenzahl je Gruppe und Therapiezeitraum (G/l); Mittelwert und Standardfehler des arithmetischen Mittelwertes

	1.Mon.	2.Mon.	3.Mon.	4.Mon.
Gruppe 0 (Placebo)	155,0 (s=36,7)	124,7 (s=26,2)	134,1 (s=20,8)	137,2 (s= 6,4)
Gruppe 1 (3×10^6 IU)	159,7 (s=14,0)	146,1 (s=16,1)	146,1 (s= 8,4)	138,5 (s=20,5)
Gruppe 2 (6×10^6 IU)	150,2 (s= 9,8)	132,9 (s= 9,4)	138,6 (s=13,8)	144,3 (s=26,5)

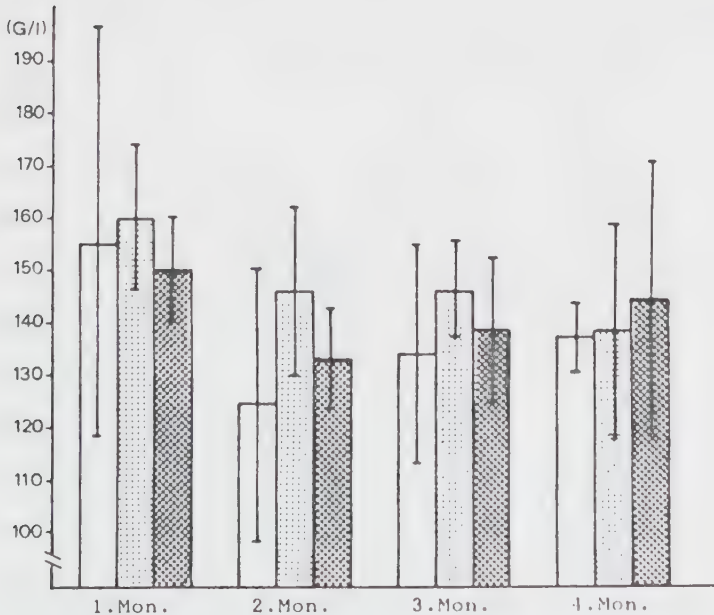


Abb.10: Durchschnittliche Thrombozytenzahl je Gruppe und Therapiezeitraum (G/l); Mittelwert und Standardfehler des arithmetischen Mittelwertes.
[= Gruppe 0, = Gruppe 1, = Gruppe 2]

Die Thrombozytenzahl scheint das IFN in der hier gewählten Dosierung nicht zu beeinflussen (unter Berücksichtigung der geringen Fallzahl).

Dies wird auch aus der Verteilung von Werten unter 80 G/l ersichtlich:

- 2mal in Gruppe 0 (64 u. 43 G/l)
- 2mal in Gruppe 1 (62 u. 69 G/l)
- 1mal in Gruppe 2 (72 G/l)

Nur bei einem Patienten aus Gruppe 1 ("E.F.") wurde in der 7. Woche bei einer Thrombozytenzahl von 62 G/l die Testmedikation ausgesetzt. Die Thrombozytenzahl verbesserte sich bei diesem Patienten nach Absetzen der Testmedikation schnell von 62 auf 228 G/l innerhalb einer Woche, fiel dann zwar bei erneuter Testmedikation wieder etwas ab, aber nie mehr auf Werte unter 100 G/l. Die niedrigste Thrombozytenzahl, die im Verlauf der Studie mit 43 G/l beobachtet wurde, stammt von einem Patienten aus Gruppe 0 ("W.M.").

Tab.13: Durchschnittlicher Hämoglobingehalt je Gruppe und Therapiezeitraum (g/dl); Mittelwert und Standardfehler des arithmetischen Mittelwertes

	1.Mon.	2.Mon.	3.Mon.	4.Mon.
Gruppe 0 (Placebo)	9,56 (s=0,62)	12,36 (s=1,00)	13,32 (s=1,04)	13,4 (s=1,01)
Gruppe 1 (3x10 ⁶ IU)	10,34 (s=0,62)	11,6 (s=0,69)	13,32 (s=0,71)	13,25 (s=1,18)
Gruppe 2 (6x10 ⁶ IU)	8,9 (s=0,40)	11,36 (s=0,49)	11,25 (s=0,22)	11,48 (s=0,85)

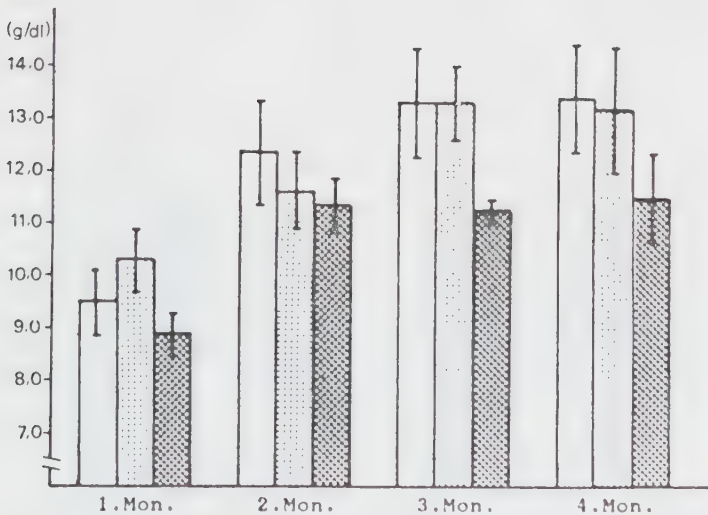


Abb.11: Durchschnittlicher Hämoglobingehalt je Gruppe und Therapiezeitraum (G/l); Mittelwert und Standardfehler des arithmetischen Mittelwertes.
[□ = Gruppe 0, ▨ = Gruppe 1, ▩ = Gruppe 2]

Es sind keine signifikanten Unterschiede der durchschnittlichen Hb-Werte in den verschiedenen Therapiegruppen festzustellen (H-Test). Dennoch ist zu beobachten, daß in der Placebogruppe der durchschnittliche Hb-Wert innerhalb des Therapiezeitraums rascher als in Gruppe 1 und in Gruppe 1 rascher als in Gruppe 2 ansteigt.

Tab.14: Anstieg des Hb-Wertes vom 1. Therapiemonat bis zum 4. Therapiemonat in den verschiedenen Therapiegruppen. In der Placebogruppe 0 steigt dieser rascher an als in Gruppe 1 und in Gruppe 1 rascher als in Gruppe 2.

Gruppe 0:	3,84 mg%
Gruppe 1:	2,91 mg%
Gruppe 2:	2,58 mg%

3.2.4.3. Serochemische Veränderungen

Zur Überwachung und Auswertung der beschriebenen direkt oder indirekt schädlichen Auswirkungen von IFN auf die Nierenfunktion wurden die Serumkreatininspiegel und die Eiweißausscheidung im Urin verfolgt. (8,78,127,128,150) Da die Ciclosporindosis bei allen Patienten in vergleichbarer Höhe lag, kann dessen nephrotoxischer Effekt statistisch vernachlässigt werden.

Tab.15: Durchschnittliche Serumkreatininwerte je Gruppe und Therapiezeitraum (mg/dl); Mittelwert und Standardfehler des arithmetischen Mittelwertes

	1.Mon.	2.Mon.	3.Mon.	4.Mon.
Gruppe 0 (Placebo)	3,6 (s=0,89)	1,7 (s=0,22)	1,8 (s=0,18)	1,9 (s=0,18)
Gruppe 1 (3x10 ⁶ IU)	4,7 (s=1,06)	1,9 (s=0,19)	2,1 (s=0,45)	2,0 (s=0,15)
Gruppe 2 (6x10 ⁶ IU)	3,2 (s=1,14)	1,7 (s=0,09)	1,9 (s=0,20)	1,8 (s=0,35)

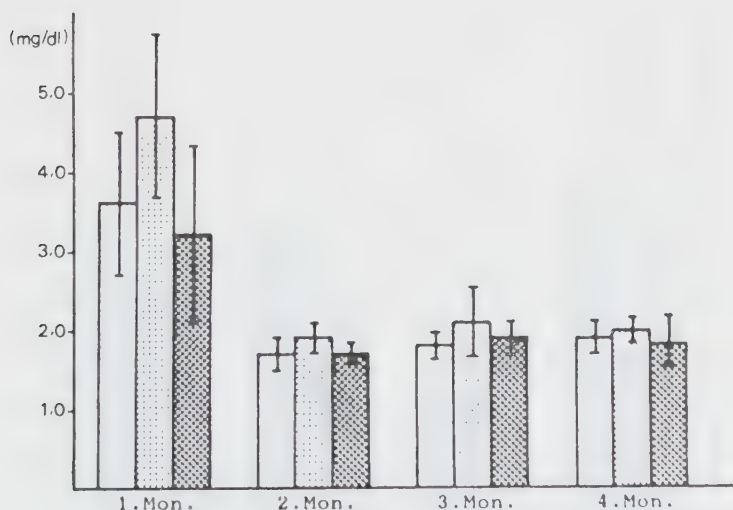


Abb.12: Durchschnittliche Serumkreatininwerte je Gruppe und Therapiezeitraum (G/l); Mittelwert und Standardfehler des arithmetischen Mittelwertes.

[□ = Gruppe 0, ▨ = Gruppe 1, ▩ = Gruppe 2]

Tab.16: Durchschnittliche Eiweißausscheidung im Urin je Gruppe und Therapiezeitraum (g/24h); Mittelwert und Standardfehler des arithmetischen Mittelwertes

	1.Mon.	2.Mon.	3.Mon.	4.Mon.
Gruppe 0 (Placebo)	0,71 (s=0,29)	0,35 (s=0,14)	0,31 (s=0,07)	0,47 (s=0,09)
Gruppe 1 (3×10^6 IU)	0,86 (s=0,26)	0,49 (s=0,06)	0,53 (s=0,12)	0,86 (s=0,23)
Gruppe 2 (6×10^6 IU)	0,6 (s=0,15)	0,24 (s=0,09)	0,57 (s=0,05)	0,56 (s=0,12)

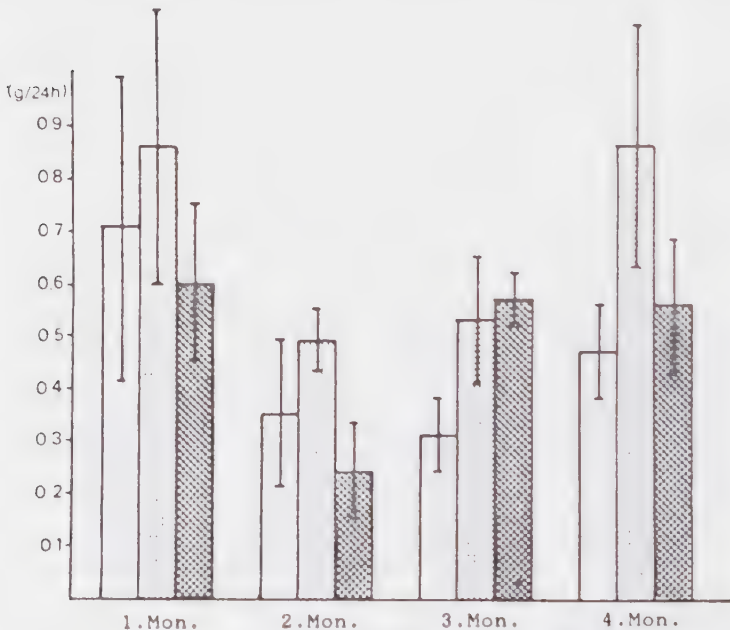


Abb.13: Durchschnittliche Eiweißausscheidung im Urin je Gruppe und Therapiezeitraum (G/l); Mittelwert und Standardfehler des arithmetischen Mittelwertes.

[☐ = Gruppe 0, ☐ = Gruppe 1, ☒ = Gruppe 2]

Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Werte (sowohl Kreatinin, als auch Eiweißausscheidung) zwischen den 3 Therapiegruppen (H-Test).

Um eventuelle Auswirkungen von IFN auf die Leberfunktion zu prüfen (vgl. 58,122), wurden die Leberfunktionswerte (sGPT, sGOT und Gesamt-Bilirubin) verfolgt. Da wiederum alle Patienten mit Ciclosporin in vergleichbarer Dosierung behandelt wurden, kann dessen hepatotoxischer Effekt vernachlässigt werden.

Tab.17: Durchschnittliche Serum-GPT-Werte je Gruppe und Therapiezeitraum (U/l); Mittelwert und Standardfehler des arithmetischen Mittelwertes

	1.Mon.	2.Mon.	3.Mon.	4.Mon.
Gruppe 0 (Placebo)	24,3 (s= 8,6)	22,4 (s=13,9)	16,5 (s= 9,0)	15,5 (s= 9,2)
Gruppe 1 (3×10^6 IU)	22,5 (s= 3,8)	16,9 (s= 3,0)	12,6 (s= 2,1)	9,6 (s= 3,3)
Gruppe 2 (6×10^6 IU)	24,4 (s= 6,1)	22,7 (s= 6,0)	19,0 (s= 7,2)	28,0 (s=15,0)

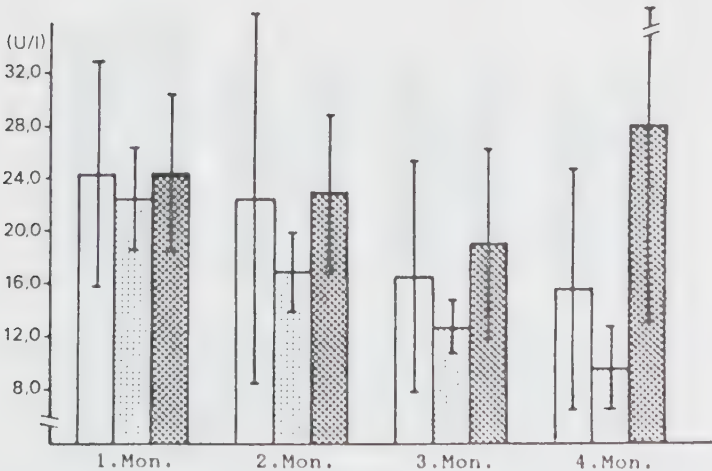


Abb.14: Durchschnittliche Serum-GPT-Werte je Gruppe und Therapiezeitraum (G/l); Mittelwert und Standardfehler des arithmetischen Mittelwertes.

[= Gruppe 0, = Gruppe 1, = Gruppe 2]

Tab.18: Durchschnittliche Serum-GOT-Werte je Gruppe und Therapiezeitraum (U/l); Mittelwert und Standardfehler des arithmetischen Mittelwertes

	1.Mon.	2.Mon.	3.Mon.	4.Mon.
Gruppe 0	12,4	9,5	8,6	9,1
Placebo	(s=3,0)	(s=3,8)	(s=3,0)	(s=3,2)
Gruppe 1	9,6	9,4	10,0	9,5
(3x10 ⁶ IU)	(s=1,3)	(s=1,4)	(s=1,3)	(s=1,9)
Gruppe 2	13,2	16,0	16,5	19,0
(6x10 ⁶ IU)	(s=2,1)	(s=4,6)	(s=5,5)	(s=8,2)

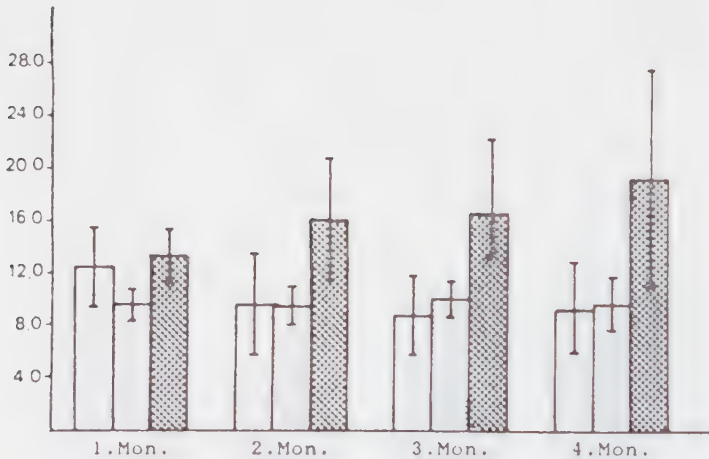


Abb.15: Durchschnittliche Serum-GOT-Werte je Gruppe und Therapiezeitraum (G/l); Mittelwert und Standardfehler des arithmetischen Mittelwertes.

[☐ = Gruppe 0, ☐ = Gruppe 1, ☒ = Gruppe 2]

Tab.19: Durchschnittliches Gesamtbilirubin je Gruppe und Therapiezeitraum (mg/dl); Mittelwert und Standardfehler des arithmetischen Mittelwertes

	1.Mon.	2.Mon.	3.Mon.	4.Mon.
Gruppe 0 (Placebo)	0,80 (s=0,02)	0,79 (s=0,06)	0,76 (s=0,05)	0,76 (s=0,06)
Gruppe 1 (3×10^6 IU)	0,89 (s=0,09)	0,88 (s=0,06)	0,87 (s=0,09)	0,82 (s=0,14)
Gruppe 2 (6×10^6 IU)	0,89 (s=0,04)	0,84 (s=0,08)	0,83 (s=0,06)	0,79 (s=0,06)

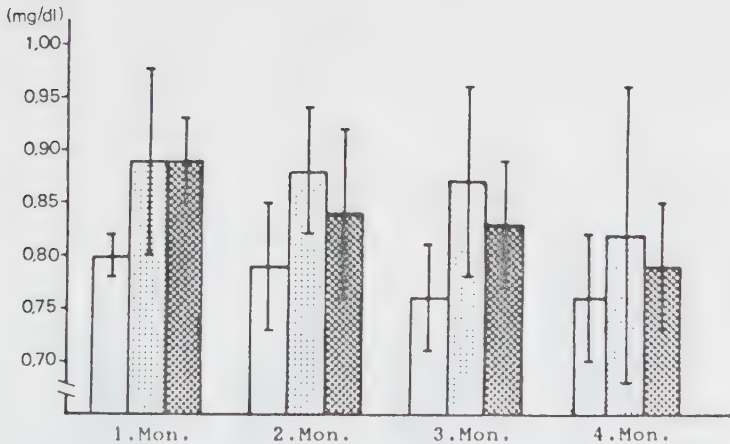


Abb.16: Durchschnittliches Gesamtbilirubin je Gruppe und Therapiezeitraum (G/l); Mittelwert und Standardfehler des arithmetischen Mittelwertes.
[☐ = Gruppe 0, ☐ = Gruppe 1, ☐ = Gruppe 2]

Alle eventuell graphisch zur Darstellung kommenden Unterschiede in Abb.14-16 zeigen keine statistische Signifikanz (H-Test).

Unter dem Aspekt der endokrinen Wirksamkeit von IFN sind gelegentlich Hyperkaliämien, Hyperkalziämien und Hyponatriämien beschrieben worden (Mechanismus unbekannt). (181)

Wir führten eine Verlaufsbeobachtung von Kalium- und Natriumserumwerten durch.

Tab.20: Durchschnittliche Serumnatriumwerte je Gruppe und Therapiezeitraum (mmol/l); Mittelwert und Standardfehler des arithmetischen Mittelwertes

	1.Mon.	2.Mon.	3.Mon.	4.Mon.
Gruppe 0 (Placebo)	139,8 (s=1,1)	140,4 (s=1,2)	140,8 (s=1,0)	140,6 (s=0,2)
Gruppe 1 (3x10 ⁶ IU)	139,7 (s=1,3)	138,9 (s=1,3)	139,7 (s=0,9)	138,3 (s=1,0)
Gruppe 2 (6x10 ⁶ IU)	141,5 (s=1,2)	139,4 (s=0,7)	138,8 (s=0,5)	139,3 (s=0,3)

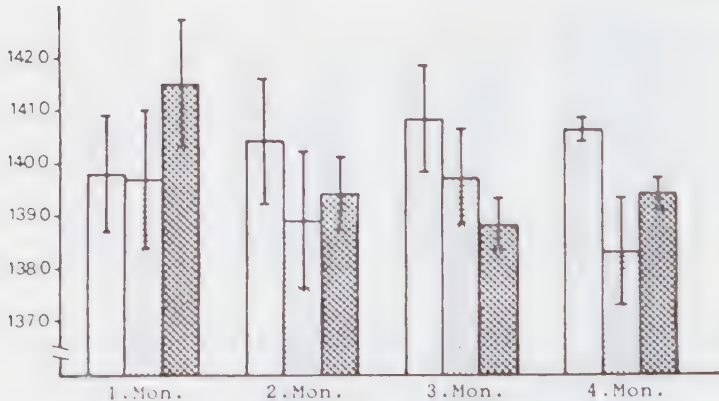


Abb.17: Durchschnittliche Serumnatriumwerte je Gruppe und Therapiezeitraum (G/l); Mittelwert und Standardfehler des arithmetischen Mittelwertes.
 [□ = Gruppe 0, ▒ = Gruppe 1, ▓ = Gruppe 2]

Tab.21: Durchschnittliche Serumkaliumwerte je Gruppe und Therapiezeitraum (mmol/l); Mittelwert und Standardfehler des arithmetischen Mittelwertes

	1.Mon.	2.Mon.	3.Mon.	4.Mon.
Gruppe 0 (Placebo)	4,2 (s=0,1)	4,5 (s=0,2)	4,4 (s=0,1)	4,4 (s=0,2)
Gruppe 1 (3x10 ⁶ IU)	4,9 (s=0,2)	4,7 (s=0,2)	4,5 (s=0,2)	4,5 (s=0,2)
Gruppe 2 (6x10 ⁶ IU)	4,7 (s=0,3)	4,7 (s=0,3)	4,6 (s=0,3)	4,5 (s=0,3)

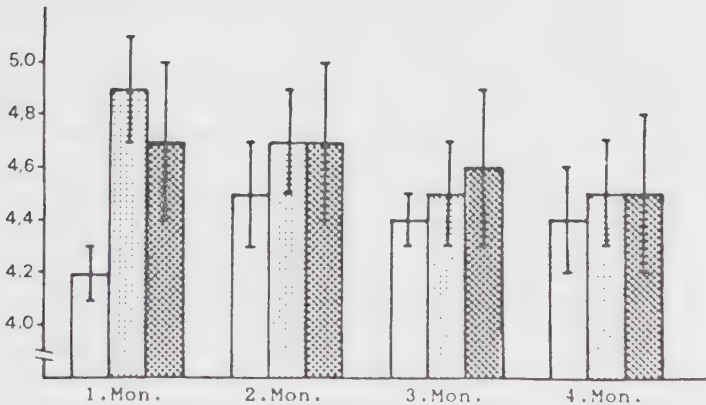


Abb.18: Durchschnittliche Serumkaliumwerte je Gruppe und Therapiezeitraum (G/l); Mittelwert und Standardfehler des arithmetischen Mittelwertes.

[□ = Gruppe 0, ▨ = Gruppe 1, ▩ = Gruppe 2]

Die Abweichungen der hier verfolgten Laborwerte unter den unterschiedlich verabreichten Testmedikationen waren von geringer Ausprägung und zeigten alle keine Signifikanz.

3.2.4.4. Veränderungen der Lymphozytensubpopulationen

IFN bewirkt im Transplantat keinen Anstieg des "Total Corrected Increment" (TCI) und des Anteils aktivierter Lymphozyten (aLy); somit ergibt sich aus dieser Untersuchung kein Anhalt für eine IFN-induzierte inflammatorische Reaktion im Transplantat im Sinne einer zellulären Abstoßungsreaktion.

Erhöht ist dagegen:

- der Anteil von "Large Granular Lymphocytes" (LGLs) im peripheren Blut und im Transplantat; (13 -> 24)

Vermindert wiederum:

- das OKT 4:8-Verhältnis (1,4 -> 0,8)

Das Ausmaß dieser beiden Veränderungen ist stets etwas geringer als unter CMV-Infektionen.

Die IFN-Behandlung imitiert also die Virusinfektion im charakteristischen Verhalten bestimmter Lymphozytensubpopulationen.

Tab.22: Verhalten von TCI und Lymphozytensubpopulationen in der Kontrollgruppe sowie unter akuter Abstoßung, Virusinfektion, und IFN- α_2 -Behandlung. Median und Standardfehler des Medians; alle Angaben (außer TCI und OKT4:8) in Prozent.

	KONTROLLEN n = 26	AKUTE ABSTOSSUNG n = 25	VIRUS INFEKTION n = 20	IFN n = 12
TCI in der FNAB	0,9 + 0,1	4,9 + 0,6	3,2 + 0,9	1,6 + 0,3
aLy/Ly in d. FNAB	0 + 0	3,3 + 0,7	5 + 1	1,5 + 0,5
im MNK	1,6 + 0,3	1,2 + 0,4	6 + 2	1,3 + 0,3
LGL/Ly in d. FNAB	13 + 3	9 + 2	27 + 3	24 + 4
im MNK	13 + 2	9 + 1	32 + 3	25 + 4
OKT 4:8	1,4 + 0,1	1,4 + 0,2	0,52 + 0,05	0,8 + 0,3

Quelle: U. Dendorfer, Instiut für experimentelle
Chirurgie der LMU-München (Manuskript in
Vorbereitung).

3.2.5. Auftreten akuter Abstoßungskrisen

Es wurde in keiner der Gruppen eine steroidresistente Abstoßungskrise unter der Testmedikation beobachtet. Steroidsensitive Abstoßungskrisen wurden in Gruppe 0 1mal, in Gruppe 1 2mal und in Gruppe 2 1mal beobachtet. Statistisch ergeben sich daraus keine signifikanten Unterschiede.

Tab.23: Auftreten akuter Abstoßungskrisen unter prophylaktischer Gabe von Interferon- α_2 in unterschiedlicher Dosierung nach Nierentransplantation (Gruppe 0 = Placebo, Gruppe 1 = 3×10^6 IU/Inj., Gruppe 2 = 6×10^6 IU/Inj.)

Therapie	steroid-sensitive Abstoßungskrisen	steroid-resistente Abstoßungskrisen
D.-Gruppe 0 (n=5)	1/5	0/5
D.-Gruppe 1 (n=7)	2/7	0/7
D.-Gruppe 2 (n=6)	1/6	0/6

4. DISKussion

4.1. EPIDEMIOLOGIE, BIOLOGIE UND KLINIK DER CMV-INFektion

(ÜBERSICHT)

Das Cytomegalievirus ist in unterschiedlicher genetischer Ausprägung über die ganze Welt verbreitet und zeigt eine hohe Speziespezifität. Es ist der größte Vertreter aus der Gruppe der Herpesviren (200 nm Durchmesser).

Die Infektion erfolgt allein durch direkten Kontakt von Mensch zu Mensch. Das Virus wird über den Speichel, den Stuhl und den Urin ausgeschieden. Eine indirekte Übertragung ist kaum möglich, da das Virus kälteempfindlich ist und rasch inaktiviert wird. Im Blut persistiert das Virus in den Leukozyten.

Das Auftreten der Cytomegalievirus-Infektion zeigt endemischen Charakter, ohne saisonale, jedoch mit größeren sozioökonomischen Abhängigkeiten (evtl. bedingt durch verminderte Hygiene und engere Kontakte).

Die Infektionsraten bei Kindern, bis zum Eintritt in die Pubertät, schwanken in den verschiedenen Ländern und den unterschiedlichen sozioökonomischen Gruppen von 40 bis zu 100 %.

In Afrika oder Asien findet man Durchseuchungsraten um 100 %; in Industrieländern wie Mitteleuropa oder USA werden CMV-Antikörper bei 40-60 % der untersuchten erwachsenen Personen gefunden.

Tab.24: Verteilung von Komplement bindenden CMV-Antikörpern unter gesunden Blutspendern in verschiedenen Ländern (nach G.Jahn und. B.Fleckenstein [120])

Ort der Blutentnahmen	Anzahl der gestesteten Seren	Anzahl der Seren mit Antikörper KBR $\geq$ 1:4 (%)
Lyon, Frankreich	98	39 (40)
Freiburg, Deutschland	89	37 (42)
St. Gallen, Schweiz	105	47 (45)
Stockholm, Schweden	99	60 (60)
Manchester, England	94	58 (61)
Albany, New York, USA	98	44 (45)
Honolulu, Hawai, USA	145	97 (67)
Houston, Texas, USA	98	77 (79)
Johannesburg, Südafrika (Weiße)	96	72 (75)
Johannesburg, Südafrika (Schwarze)	112	112 (100)
Sendai, Japan	99	96 (96)
Marokko	109	107 (98)
Entebbe, Uganda	143	143 (100)
Ibadan, Nigeria	95	95 (100)
Manila, Philippinen	89	89 (100)
Chandigarh, Indien	68	68 (100)

Anhand eigener Untersuchungen von nierenkranken Patienten, bzw. Organspendern im Münchener Raum konnte eine Durchseuchungsrate von 63,2% bzw. 73,7% festgestellt werden (IHA-Test, siehe 3.1.).

Wie alle Herpesviren ist das Cytomegalievirus dadurch gekennzeichnet, daß nach einer Primärinfektion häufig persistierende oder rezidivierende Infektionen auftreten.

Meist handelt es sich bei letzteren um Reaktivierungen durch ein latentes Virus, doch kann es durch die antigene Variabilität des Virus auch zu Reinfektionen kommen.

Bei einem Großteil der Bevölkerung verlaufen diese Infektionen subklinisch. Histologische Veränderungen durch das Virus sind in Form der typischen Zellvergrößerung mit intranukleären Einschlüssen und basophiler Verfärbung des Zytoplasmas nachzuweisen (als erstes von Jesionek und Kiolemenoglow entdeckt). (6,121,249)

Das Cytomegalievirus kann mit seinen typischen zytomegalen Einschlüssen im Falle eines schweren, disseminierten Krankheitsverlaufs alle Organsysteme befallen.

Prädilektionsstellen des Virus sind jedoch:

- 1.) die **Speicheldrüсengänge** (besonders Parotis).
- 2.) die **Leber**: mononukleäre Zellinfiltrate im Periportalfeld ohne typische zytomegale Zellen, Erhöhung der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase. (22,63,138)
- 3.) die **Lunge**: Alveolar- und Bronchialepithel und die Mukosa der Trachea und des Tracheobronchialtrakts mit zytomegalen Riesenzellen und mononukleären Zellinfiltraten. (6)
- 4.) das **Gehirn**: (selten) besonders Kleinhirn und periventrikuläre Verkalkungen, betrifft vor allem Infektionen in utero, Hörverlust. (166,247)
- 5.) das **Auge**: Retinitis. (40)
- 6.) der **Darm**: gastrointestinale Blutungen (besonders im Coecum). (171)
- 7.) die **Nieren**: Tubulussystem; nur bei Nieren-transplantierten kommt es durch diesen Infektionsmodus zu renaler Dysfunktion, zu Glomerulonephritis und evtl. sogar zu Abstoßungen! (89,137,162,168,188)
- 8.) andere seltener befallene Organe wie: Knochen, Pankreas, Myokard (EKG-Veränderungen), Haut- und Blutbildveränderungen. (6)

Das Cytomegalievirus besitzt eine geringe Pathogenität, so daß es beim **immunkompetenten** Wirt kaum Organschäden bewirkt.

Der **Replikationszyklus** des Cytomegalievirus dauert ca. 72 Stunden (wesentlich länger als der des nah verwandten Herpes-simplex-Virus) und wird in drei aufeinanderfolgende Phasen eingeteilt:

- 1.) die **absolut frühe Phase** (2-4 Stunden nach Infektion): DNA-Transkription
- 2.) die **frühe Phase**: Replikation der viralen DNA und der Proteine, die für die DNA-Replikation benötigt werden
- 3.) die **späte Phase**: (36-48 Stunden nach Infektion) Produktion der Strukturproteine und Freigabe der Viren. (6)

In der Fähigkeit des Cytomegalievirus, während der Replikation auch die zelluläre DNA-Synthese zu stimulieren wird die onkogene Potenz des Virus vermutet (es wird über eine onkogene Transformation von embryonalen Lungenzellen, von Prostata- und Kolongewebe im Gefolge von Cytomegalievirus-Infektionen berichtet. (71,114,202)

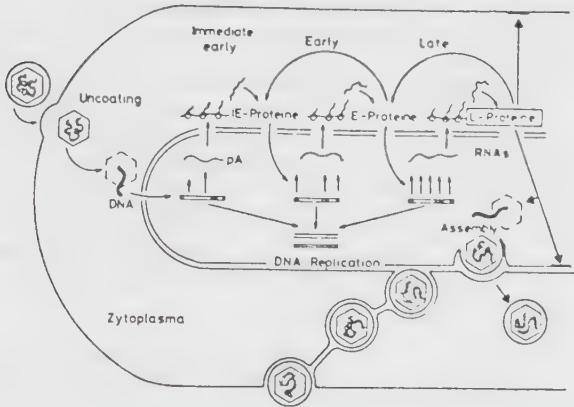


Abb.21: Infektionszyklus des Cytomegalievirus. (aus Jahn,Fleckenstein [120])

Bei Nierentransplantierten zeigte sich, daß gerade die bösartigen Tumoren (Hauttumoren, immunoblastisches Lymphom, Kaposisarkom, Cervixkarzinom) nach Transplantation häufiger auftreten, von denen bekannt ist, daß sie mit den Viren in Verbindung gebracht werden können, die die höchsten Infektionsraten nach Transplantation haben (Papillom-, Polyoma-, Epstein-Barr-, Cytomegalie- und Herpes-simplex-Virus). (129)

Durch immunsuppressive Medikamente, die Transplantierten verabreicht werden, wird vorallem die zelluläre Immunabwehr geschwächt. Gerade diesem Teil des Immunsystems untersteht jedoch die Kontrolle von Virus- und Pilzinfektionen und es kommt so verstärkt zu symptomatischen Neuinfektionen oder Reaktivierungen von Viren, die ohne Immunsuppression noch unter Kontrolle gehalten wurden.

Beim **transplantierten, immunsupprimierten Patienten** zeigt die typische Cytomegalievirus-Infektion eine ganz charakteristische

Symptomtrias:

- 1.) **Fieber:** 95 % aller Patienten mit klinischer CMV-Infektion haben auch Fieber; länger andauerndes Fieber, das in den ersten 4 Monaten nach Transplantation auftritt, deutet daher meist auf eine CMV-Infektion hin.
- 2.) **Leukopenie:** bei ca. 70 % aller Infizierten; abhängig auch vom Typ der Immunsuppression. Patienten mit schwerer Leukopenie neigen besonders zu schweren Superinfektion.
- 3.) **Kreatininanstieg:** siehe unten

Zusätzliche Organkomplikationen und Superinfektionen wie zuvor genannt.(6,184)

Nach einer Infektion ist häufig für einige Wochen oder Monate eine Virämie festzustellen. Außerdem kann das Virus in dieser Zeit im Urin, oft auch im Pharynx nachgewiesen werden.(125)

Bei Patienten mit letaler CMV-Infektion konnte häufiger eine positive Urin- bzw. Blutkultur festgestellt werden als bei Patienten mit schwerer, mäßiger oder leichter Infektion.(6,75,171,195,248)

Obwohl die Ergebnisse teilweise sehr widersprüchlich sind, wurde in den meisten Veröffentlichungen eine Beziehung zwischen CMV-Infektion und **Transplantatfunktionsverschlechterung** aufgezeigt.(7,36,68,134,137,143,145,217,221,224,238,248)

Falls also eine Beziehung von CMV-Infektion und Transplantatfunktionsverschlechterung besteht, werden für diesen Effekt mehrere Mechanismen diskutiert:

1. Das Virus hat eine direkt schädigende Wirkung auf die Niere.(21)
2. Das Virus induziert eine Immunkomplexnephritis; gegen diese Erklärung spricht jedoch, daß normalerweise freie Viren zur Bildung von Immunkomplexen vorhanden sein müssen, das Cytomegalievirus aber immer nur zellgebunden nachgewiesen wird.(75,168)

3. Die virale Infektion verstärkt die Antigenexpression auf den Zelloberflächen, wobei angenommen wird, daß nach einer CMV-Infektion vermehrt gamma-IFN ausgeschüttet wird, welches dann wiederum die HLA-DR-Antigenexpression verstärkt (= IFN-getriggerte Abstoßung). (62,79,250)
4. Die immunologische Toleranz gegenüber dem Transplantat, die aufgebaut wurde, wird durch das virale Antigen zerstört. (164)
5. Eine Abstoßungsreaktion führt zu einer viralen Aktivierung. (75,108)
6. Die CMV-Infektion induziert eine Glomerulopathie. In Nierenbiopsien von CMV-Erkrankten konnten Veränderungen im Sinne einer diffusen Glomerulopathie mit Vergrößerung oder Nekrose der endothelialen Zellen, einer Anhäufung von mononukleären Zellen und fibrillärem Material in den glomerulären Kapillaren nachgewiesen werden. Die Veränderungen unterscheiden sich somit von den typischen histologischen Zeichen der Abstoßung. Diese Veränderungen besserten sich nach Reduktion der Immunsuppression und verschlechterten sich, wenn die Immunsuppression erhöht wurde. (188)

Häufig ergeben sich beim Nierentransplantierten aus der genannten Symptomkonstellation differentialdiagnostische Probleme im Hinblick auf eine mögliche Abstoßungsreaktion/ bzw. Infektion. Da die therapeutischen Konsequenzen konträr sind (Immunsuppressionserhöhung/bzw. -verringern) muß eine schnelle Diagnose erzwungen werden (evtl. einschließlich Nierenbiopsie).

Nachgewiesenermaßen übt das CMV-Virus einen **immunsuppressiven Effekt** aus, der sich besonders in einer veränderten T-Lymphozytenfunktion zeigt (verminderte Antwort auf Mitogene wie Concanavalin A und CMV-spezifische Antigene, sowie eine Umkehr des OKT4/8-Verhältnisses). (38,39,70,98,177,190,191)

Diese Veränderungen können bis zu 300 Tage nach der Infektion nachgewiesen werden. (39)

Hauptträger des Virus ist in der Infektionsphase der polymorphkernige Leukozyt (PMNL). (98)

Die atypischen Lymphozyten, die die Mononukleose dieser Phase bestimmen, scheinen aktivierte Suppressorzellen zu sein.

Die Defekte in der normalen zellvermittelten Immunabwehr prädisponieren Patienten mit einer symptomatischen CMV-Infektion für Superinfektionen. (207)

Der Ausprägungsgrad der immunologischen Veränderungen korreliert mit dem Schweregrad des klinischen Infektionsverlaufs und der Komplikationshäufigkeit. Ein Monitoring der T-Lymphozytenuntergruppen erlaubt sogar eine frühzeitige Risikoabschätzung des Infektions- und Superinfektionsrisikos. (38,39,98,207)

Die humorale Immunität scheint von der Infektion insgesamt wenig betroffen zu sein, trägt vielmehr sogar zur Genesung trotz defekter zellulärer Immunität bei. (191)

Art und Menge der immunsuppressiven Medikation kann entscheidend das Ausmaß der Infektion bestimmen.

Darauf soll nun, unter besonderer Berücksichtigung der in der Studie verwendeten Immunsuppression, eingegangen werden.

4.1.1. Ciclosporin: Wirkungsweise und möglicher Einfluß auf die CMV-Infektion

4.1.1.1. Wirkungsweise des CS

J.F. Borel entdeckte bei dem 1970 aus einer südnorwegischen Hochebene isolierten Pilz *Tolypocladium inflatum* Gams eine immunsuppressive Wirkung. Das Ungewöhnliche an der Wirkung des Pilzes war, daß diese immunsuppressive Wirkung mit einer ausgesprochen geringen Toxizität einherging.

Borel testete in den 70er Jahren das daraus isolierte CS in Ratten- und Affenversuchen und zog folgende Schlüsse über die Wirkungsweise des CS:

- CS wirkt in immunsuppressiver Dosis nicht myelotoxisch
- CS wirkt selektiv auf Lymphozyten, besonders T-Helferzellen (evtl. auch T-Suppressorzellen)
- CS hemmt die Induktion der Lymphzellproliferation (ohne Wirkung auf die Mitose selbst).
- CS zeigt keine lymphozytotoxische Wirkung (Reversibilität der Wirkung!)
- die Wirkung des CS beruht auf einer Hemmung der Freisetzung von Interleukin-2 aus T-Helferzellen, sowie einer indirekten Hemmung der Interleukin-1-Freisetzung aus Makrophagen (denn die Ausreifung zytotoxischer T-Lymphozyten - als Hauptantwort auf ein allogenenes Organtransplantat - benötigt sowohl den Kontakt mit dem Antigen als auch den löslichen Zellfaktor Interleukin-2, und dieser wird von T-Helferzellen unter Interleukin-1-Stimulation gebildet).

Ciclosporin greift also in einer relativ frühen Phase der Immunantwort ein. (siehe Abbildung 20). (24,25,31, 80,131,241)

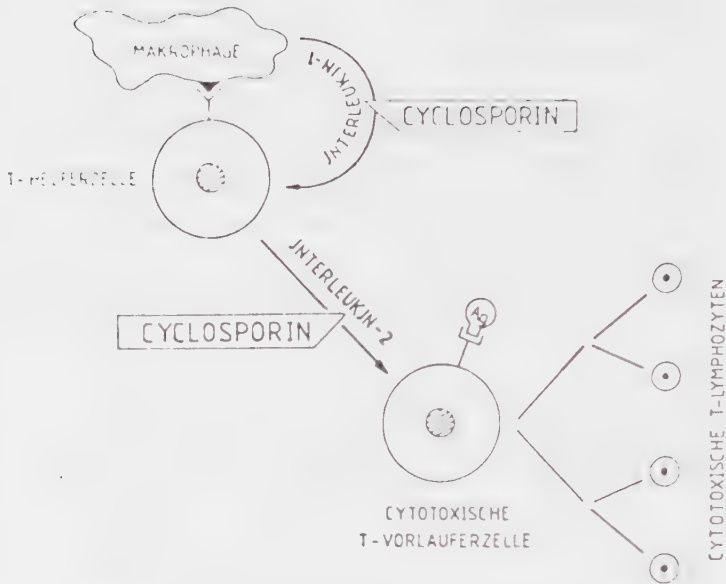


Abb.20: Wirkungsweise von Ciclosporin auf die T-Zellaktivierung (nach Hess, Tutschka und Santos [97])

4.1.1.2. Einfluß des CS auf die Inzidenz und den Verlauf der CMV-Infektion bei Nierentransplantierten

An mehreren Transplantationszentren wurden in den vergangenen Jahren Vergleichsstudien von CS (teilweise unter zusätzlicher Steroidmedikation) mit der konventionellen Therapie (Azathioprin + Steroide + teilweise ALG/ATG) durchgeführt. Thema dieser Studien war primär die Auswirkung von CS auf das Patienten- und Transplantatüberleben. Es wurde aber auch geprüft, ob die "neue Immunsuppression" eine Veränderung der Häufigkeit und des Schweregrads von CMV-Infektionen bewirkt.

Die meisten Zentren registrierten unter der "neuen Immunsuppression" eine Abnahme der Inzidenz und besonders des Schweregrads dieser gefürchteten Infektion:

TAB. 25: VERGLEICH VON CMV-INFEKTIONEN UNTER VERSCHIEDENEN IMMUNSUPPRESSIVA (veröffentlichtungen verfügbender Transplantationszentren)

ZENTRUM (Lit.v.)	Minneapolis. Minnesota (154)	Minneapolis. Minnesota (172)	Kanad. Multicent. Studie(34)	Mailand/ Italien (26)	München (43)	Freiburg (251)	Boston Massach. (227)	Pittsburgh Pennsylv. (57)	Portsmouth Großbrit. (90)
AUTOREN	Najarian et al.	Petersen et al.	12 Zentren	Brando et al.	Castro, Land et al.	Wills, Kirste, Neumann-H.	Tilney et al.	Dummer et al.	Harris et al.
KONV. IMMUNSUPP. (IS)	Aza +Pred + ALG	Aza +Pred + ALG	Aza +Pred teilw:ALG u.a.	Aza +Pred +ALG	Aza +Pred (+ALG)	Aza +Pred +ALG	Aza +Pred	Aza +Pred	Aza +Pred
NEUE IMMUNSUPP. (IS)	CS + low dose Pred.	CS + low dose Pred.	CS + low dose Pred.	CS + low dose Pred.	CS + (low dose Pred) +(Aza)	CS + low dose Pred	CS + low dose Pred	CS + low dose Pred	CS + low dose Pred
CMV-INFEKTE UNTER KONV. IS	33% (22/67)	22% (11/51)	8 % (9/107)	64% (26/48)	37% (40/107)	28% d. seropos.T.	4 % (2/56)	76 % (13/17)	35 % (59/168)
DAVON SYMPTOMAT.	6/22 schwer od. Todesfall	3/11 schwer	keine Angaben	70%	keine Angaben	4,3% schwer od. Todesfall	keine Angaben	8 %	keine Angaben
CMV-INFEKTE UNTER CS	3 % (2/70)	2 % (1/48)	2 % (2/103)	31% (27/86)	28% (53/193)	21% aller T.(27/130)	3 % (3/100)	78 % (73/94)	52 % (42/81)
DAVON SYMPTOMAT.	kein schwerer Fall	kein schwerer Fall	keine Angaben	30%	80% d. Primärfinf. 50% d. Reaktiv.	3%(Schwere grad geringer)	keine Angaben	19 %	keine Angaben

Tabelle 25 stellt einen Versuch dar, die aus verschiedenen Zentren erschienenen Veröffentlichungen, die teilweise unter ganz unterschiedlichen Gesichtspunkten verfaßt wurden, unter dem Gesichtspunkt der CMV-Infektion zusammenzufassen.

Bei diesem unter Vorbehalt zu betrachtenden Vergleich fällt auf, daß die Zentren, die bei der "konventionellen Immunsuppression" schon mit einem sparsamen Immunsuppressionsschema fuhren, durch CS keine Verbesserung der CMV-Inzidenz erzielen konnten. Diese Feststellung unterstützt die These, daß die Inzidenz der CMV-Infektion n.T. vorallem durch den quantitativen Einsatz der Immunsuppression bestimmt wird. (195,230)

Unabhängig davon sollen im folgenden einige interessante Ansätze zur Klärung der Frage, warum CS-Therapie die Inzidenz der CMV-Infektionen verändert, kurz dargestellt werden:

- Wie zuvor dargelegt, hemmt CS die zytotoxischen T-Lymphozyten, die jedoch auch zur Kontrolle von viralen Infektionen wie der Cytomegalievirus-Infektion von Bedeutung sind. (194)
P.J. Converse zeigte durch in-vitro-Versuche mit Blut von CMV-positiven Probanden (enthält CMV-Memorylymphozyten), daß zwar die Proliferation dieser Memoryzellen durch CS blockiert wird, jedoch nicht die CMV-induzierte Suppressorzellaktivität. (51)
- A.D. Hess konnte zeigen, daß die zytotoxische Aktivität der T-Lymphozyten gegen virusinfizierte Fibroblasten nicht vollkommen unterdrückt wird, wobei 5-10fach höhere CS-Dosen verwendet wurden, als zur Blockierung der alloreaktiven zytotoxischen Zellaktivierung nötig wären. (97)
- In einem Mäusezellexperiment konnte gezeigt werden, daß durch hohe CS-Dosen die Virusreplikation und die Freigabe der Viren aus den Zellen vermindert wird, was einen direkt toxischen Effekt von CS auf das Virus vermuten läßt. (82)
- P.J. Vaughan wies nach, daß 3 Monate n.T. die IgG³-Spiegel unter CS-Therapie 3fach höher waren als die unter konventioneller Therapie, ebenso verhielten sich die spezifischen Anti-CMV-Titer (IgG³ ist besonders für die Reaktion mit CMV-Antigenen verantwortlich [14]). (234)

Abbildung 21 zeigt ergänzend die entscheidenden Beziehungen zwischen Lymphozyten und CMV-Infektion:

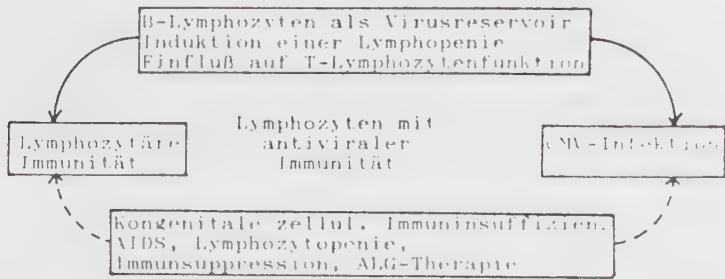


Abb.21: Wechselwirkungen von Infektionen, Krankheiten, die das Immunsystem betreffen und Lymphozyten. [---> = negativer Einfluß, —> = positiver Einfluß] (modifiziert nach Castro et. al. [43])

1.1.2. CMV-serologische Ausgangslage des Transplantatempfängers: Einfluß auf die Inzidenz und den Verlauf der CMV-Infektion

In mehreren Studien wurde in Abhängigkeit vom serologischen Status des Empfängers vor Transplantation die Inzidenz und der Verlauf der CMV-Infektion untersucht. Tabelle 26 soll eine Zusammenfassung einiger wichtiger Untersuchungen veranschaulichen.

In den meisten Zentren zeigte sich also, daß CMV-seropositive Patienten nach Transplantation häufiger eine CMV-Infektion (also eine sogenannte Reaktivierung) als CMV-seronegative Patienten eine Primärinfektion erleiden. Jedoch scheint der klinische Verlauf von Primärinfektionen meist schwerer zu sein. Daher besteht eine Abhängigkeit der CMV-Inzidenz in der Posttransplantationsphase von dem relativen Anteil seropositiver Patienten vor Transplantation.

Von den 537 vor Transplantation CMV-seronegativen Patienten erkrankten 251 (48 %) an einer Infektion. Von den präoperativ 813 seropositiven Patienten erkrankten jedoch 565 (70 %).

So wird klar, daß die Zentren, die präoperativ einen größeren Anteil seropositiver Patienten hatten, auch eine höhere Infektionsrate nach der Transplantation verzeichneten.

TAB. 26: INZIDENZ UND VERLAUF VON CMV-INFEKTIONEN (PRIMAR- UND REAKTIVIERTE INFEKTIONEN) IN ABHÄNGIGKEIT VOM SEROLOGISCHEN STATUS DES TRANSPLANTATREMPFANGERS VOR TRANSPLANTATION

NR	AUTOR	Lit. V.	JAHR d. VERÖFF.	ANZAHL DER INFEKTIONEN					SYMPTOM. INFEKTIONEN		ANMERKUNG
				CMV-NEG.	%	CMV-POS.	%	INSGESAMT	%	PRIMAR REAKTIVIER.	
1.	Peterson et al.	(171)	1980	4/17	24	16/61	26	44/141*	31	kein sign. Einfluß auf Verlauf d. Infektion	Patienten teilweise sehr kurz n.T. brobrüchelt alle Pat. unter CS-Therapie
2.	Caastro et al.	(43)	1985	30	-	43	-	73/231	32	66% 126%	Kortison niedrig dosiert 11 Pat CS-Therapie
3.	Walker et al.	(238)	1982	11/40	28	20/44	46	31/84	37	91% (klinisch schwer) häufiger Fieber	
4.	Marker et al.	(142)	1981	59/169	36	112/151	81	181/320	57	100% 10%	
5.	Betts et al.	(18)	1977	16/42	38	32/35	91	48/77	62	doppelte Zahl Todesfälle häufiger Fieber + Infekte häufiger	
6.	Licht, Burke	(134)	1979	18/35	51	25/34	74	43/69	62		
7.	Ho et al.	(108)	1976	13/22	59	8/10	80	21/32	66		
8.	Nankervis	(155)	1976	14/22	64	20/38	71	34/50	68		
9.	Naraqi et al.	(156)	1977	1/8	12	11/72	95	22/30	73		
10.	Craighead et al.	(52)	1969	9/15	53	23/36	64	39/53*	74		
11.	Nadinson	(153)	1971	8/8	100	31/42	74	43/50	86		
12.	Whelchel et al.	(248)	1979	21/24	62	121/130	93	142/164	87	81% 31%	*nicht von allen 141/bzw 53 Pat. war Serologie vor T. vorhanden, daher Diskrepanz bei sympt. Infekt. häufiger Virusauscheidung i. Urin
13.	Spencer	(220)	1974	21/27	78	67/73	92	88/100	88		
14.	Fiala et al.	(66)	1976	9/11	82	15/15	100	24/26	92		
15.	Harris et al.	(90)	1984	26/83	31	33/85	39	59/168	35	häufiger+schwerer Verlauf	alle Pat. AZA-Therapie
16.	Harris et al.	(90)	1984	21/44	48	21/37	57	42/81	52		alle Pat. CS-Therapie
INSGESAMT				251/537	48	565/813	70	934/1676	56		

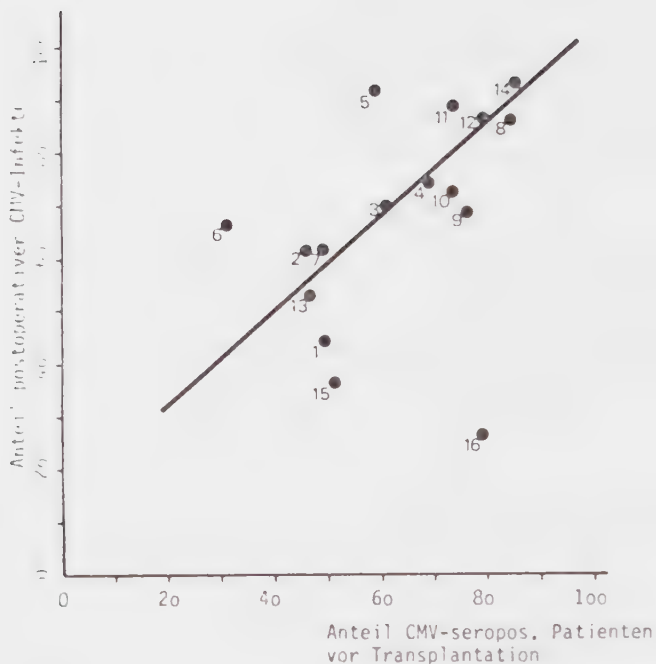


Abb.22: Anteil postoperativer CMV-Infektionen (%) in Abhängigkeit des CMV-serologischen Status vor der Transplantation. (nach Glenn[75])
Die Zahlen geben die in Tab.26 aufgezählten Autoren an.

Die Unterschiede der CMV-Serologie in der präoperativen Phase der einzelnen Zentren sind wohl durch regionale und soziale Unterschiede in der Häufigkeit, sowie durch unterschiedliche Empfindlichkeiten der verwendeten serologischen Tests zu erklären. (6)

Die Abweichungen der Infektionsinzidenz einiger Zentren von der erwarteten Häufigkeit (=Gerade) sind durch unterschiedlich starke immunsuppressive Schemata sowie teilweise zu kurze Beobachtungszeiträume nach der Transplantation zu erklären (Reaktivierungen treten durchschnittlich erst in der 9./10. Woche nach Transplantation auf). (43)

Zusammenfassend ist zu bemerken:

- 1.) Bei präoperativ CMV-seronegativen Patienten tritt nach der Transplantation seltener eine CMV-Infektion auf (= Primärinfektion).
- 2.) Die Primärinfektionen verlaufen häufiger symptomatisch und sind meist von mehr Komplikationen begleitet als Reaktivierungen.
- 3.) Reaktivierungen treten durchschnittlich in einer späteren Phase nach der Transplantation auf als die Primärinfektionen.
- 4.) Auch unter CS-Therapie hat sich an diesen Relationen wenig geändert; insgesamt scheint die Relation betreffend Inzidenz und Verlauf auf ein niedrigeres Niveau verschoben zu sein.

Zu den seropositiven Transplantatempfängern mit CS-Therapie aus der Münchener Studie ist also zu bemerken, daß ihr Risiko, eine symptomatische CMV-Infektion zu erleiden, momentan relativ gering ist (32 % Infektionen, davon nur 26 % symptomatisch = **8 % aller seropositiven Patienten** erleiden eine **symptomatische Infektion**). (42)

Dies schließt nicht aus, daß es in dem einen oder anderen Fall zu einem dramatischen Verlauf und dadurch in einer schon meist relativ stabilen Phase nach der Transplantation zu einem schweren Genesungsrückschlag kommen kann.

Diese immer wieder auftretenden Verläufe rechtfertigen jede Anstrengung, auch Mittel gegen Reaktivierungsinfektionen zu finden.

4.1.3. Einfluß weiterer Faktoren auf CMV- Infektionsinzidenz und -verlauf

4.1.3.1. Serologie des Organspenders

Die mögliche Infektionsübertragung des Cytomegalievirus durch einen infizierten Spender erhöht die Infektionsinzidenz für den Organempfänger durchschnittlich von 47% auf 81%. (75)

Deutlich wird die Bedeutung dieses Übertragungsmechanismus auch durch die Studien von R.F. Betts, J.O'H Tobin, D.P. Walker und K.R. Harris, die im Rahmen einer Studie **CMV-negativen** Empfängern nur Nieren von Spendern transplantierten, deren CMV-Serologie bekannt war: bei insgesamt 57 seronegativen Empfängern, die Nieren von seronegativen Spendern erhielten, trat kein Fall einer Infektion auf. (18,90,91,229,238)

J. Glenn poolte 5 solcher Studien mit folgendem Ergebnis: (75)

Tab.27: CMV-Infektionen bei seronegativen Transplantatempfängern - Einfluß der CMV-Serologie des Organspenders. (11,18,109,155,229)

Spender:	<u>Empfänger CMV-negativ</u>		Infektionsrate
	Infektion	keine Infektion	
CMV-pos.:	62	19	77%
CMV-neg.:	6	71	8%

Ebenso wurde der Einfluß der Spenderserologie auf die Infektionsrate **CMV-positiver Empfänger** untersucht, dabei zeigte sich jedoch, daß die Reaktivierungsinzidenz durch ein Match seroneg. Spender/seropos. Empfänger nicht gesenkt werden kann. (11,75,108,156,197,238)

Nur Fryd, Minnesota (68) konnte durch ein solches Match einen signifikanten Infektionsunterschied nachweisen:

- 11% klinische CMV-Infektionen bei seroneg. Spender
- 25% klinische CMV-Infektionen bei seropos. Spender

Es wurde allerdings zum Zeitpunkt dieser Studie in Minnesota ein besonders starkes immunsuppressives Schema angewendet, dadurch könnten geringe antigene Unterschiede verschiedener CMV-Stämme biologisch im Sinne einer Reinfektion mehr Einfluß gehabt haben.(75)

4.1.3.2. Spenderdefinition

R.F. Pass untersuchte 1977 in einer größeren Studie den Einfluß der Spenderherkunft auf die Inzidenz von Virusinfektionen:

- 1.) in den ersten 3 Monaten n.T. lag die Ausscheidungsrate des Cytomegalievirus bei Empfängern von Leichennieren stets höher als bei Empfängern von Lebendspendernieren,
- 2.) 12-18 Monate n.T. besteht kein Unterschied mehr in den Ausscheidungsraten, was darauf hindeutet, daß bei Empfängern von Lebendspendernieren die Infektion zu einem späteren Zeitpunkt auftritt
- 3.) die zeitliche Verschiebung ist auch durch den Vergleich der geometrischen Titeranstiege nachzuweisen:
 - Leichennierenempfänger: durchschnittl. 16facher Titeranstieg in der 8. Woche n.T.
 - Lebendspenderempfänger: durchschnittl. 10facher Titeranstieg in der 10. Woche n.T..(164)

Weitere Autoren veröffentlichten dementsprechende Ergebnisse.(18,36,42,43,108,145,155,224,248)

Über die Ursache dieser Verschiebung bestehen jedoch zwei Theorien:

- Die Ursache der Differenz ist in einer verstärkten "host-versus-graft-Reaktion" zu suchen (wie es bei größeren Verwandtschaftsunterschieden, also Leichennierenempfängern, der Fall ist). Durch die Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Fremdartigen kommt es zu einer Schwächung der Infektabwehr.(164)
- Aufgrund der schlechteren immunologischen Ausgangslage nach Leichennierentransplantation ist die Ursache in den vermehrten Abstoßungskrisen und der damit verbundenen aggressiveren Immunsuppression zu sehen.(42,43)

4.1.3.3. HLA-match

Zusammenhänge zwischen HLA-match und CMV-infektionsinzidenz wurden beschrieben. Die Diskussion ist kontrovers. (167,171)

4.1.3.4. Alter:

Der endemische Verbreitungscharakter des Cytomegalievirus bedingt, daß der CMV-positive Populationsanteil mit steigendem Alter konstant zunimmt; die gegenüber Primärinfektionen häufigeren Reaktivierungen n.T. wiederum bedingen, daß damit insgesamt die CMV-Infektion n.T. bei älteren Patienten häufiger auftritt. (143,221)

In einer Untersuchungsgruppe lag das Durchschnittsalter in der Reaktivierungsgruppe bei 43 Jahren, in der Primärinfektionsgruppe dagegen bei 33 Jahren. (221)

Abbildung 23 verdeutlicht* diese Abhängigkeiten.

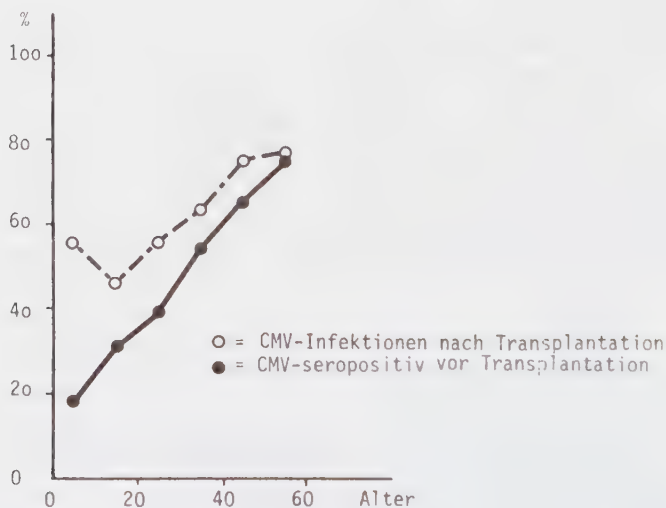


Abb.23: Einfluß des Alters auf die Inzidenz von CMV-Infektionen nach Transplantation und auf die Inzidenz von CMV-Seropositivität (CF-Antikörper) vor Transplantation (n= 272)
(aus Marker et al.[143])

4.2. BEURTEILUNG DER BISHERIGEN VERSUCHE DER PROPHYLAXE BZW. THERAPIE VON CMV-INFEKTIONEN NACH TRANSPLANTATION

4.2.1. Antivirale Chemotherapeutika:

Da das Cytomegalievirus, anders als die übrigen Vertreter der Herpesviren, während der Replikationsphase keine virusspezifische Thymidinkinase kodiert, ist es besonders schwer für antivirale Chemotherapeutika zugänglich.

Als Angriffspunkte bleiben:

- 1.) Hemmung der Bildung von m-RNA und der Transkription
- 2.) Regulierung der RNA-Polymerase als virusspezifische Replikationsmechanismus.

Aus diesem Grunde wirken sonst bewährte Medikamente wie Acyclovir, Viderabin und Cytosinarabinosid allenfalls in sehr hohen Dosierungen nur vorübergehend und in geringem Maße gegen CMV-Infektionen. Die Nebenwirkungen, wie Neurotoxizität und Knochenmarkssuppression, die besonders bei Niereninsuffizienten auftreten, stehen in diesem Fall in keinem Verhältnis zum Nutzen dieser Medikamente.

(Acyclovir:10,104,236;

Cytosinarabinosid:48,65,104,176;

Viderabin:58,142,148,200)

Durch Kombination von **hochdosiertem Acyclovir und niedrigdosiertem α -IFN** konnte in Fibroblastenkulturen ein verbesserter antiviraler Effekt von Acyclovir auch gegen das Cytomegalievirus nachgewiesen werden.(133) Beim Einsatz dieser Kombination in vivo konnte jedoch keine Effektivität, lediglich eine hohe Toxizität erreicht werden.(213)

Ein interessanter in-vitro-Ansatz sei hier noch erwähnt, der sich mit dem medikamentösen Einfluß auf die zelluläre Antwort bei einer CMV-Infektion befaßt: An Muskelzellen konnte die typische Reaktion auf eine CMV-Infektion in folgender Reihenfolge beobachtet werden:

- 1.) Zellabrundung
- 2.) Zellkontraktion
- 3.) Zellrelaxation
- 4.) Zellvergrößerung

Mit muskelrelaxierenden Medikamenten, wie **Papaverin**, **Nitroprussid**, **Hydralazin** oder **Diazoxid** konnte die Zellabrundung bei 85-95% der Zellen verhindert werden. Der für die Zellrelaxation und -vergrößerung wichtige Ca^{++} -Einstrom konnte mit **Verapamil** beeinflusst werden. Dadurch wurde auch die typische Zellreaktion blockiert.

Das Erstaunliche an diesen Versuchen war, daß nach der medikamentösen Beeinflussung der Zellreaktion auch die typischen Kerneinschlüsse fehlten. Es stellt sich also die Frage, ob sie auch einen Einfluß auf die DNA-Replikation ausüben, und es müßte in weiteren Versuchen untersucht werden, ob Virusinfektionen durch Beeinflussung der Zellantwort behandelt werden können. (5)

Eine Chemotherapie mit neuen, in der Klinik noch nicht getesteten Substanzen eröffnet möglicherweise in der Zukunft weitere Therapieansätze:

- Dihydroxypropoxymethylguanin (DHPG)
- Fluoriodoaracytosin (FIAC)
- 2'-nor-2'-deoxyguanosin (2'NDG)

In vitro zeigten diese Substanzen eine hohe Effektivität gegen das Cytomegalievirus, mit einer selektiven Hemmung des Virus ohne Zytotoxizität. (49,104,141)

4.2.2. Passive Immunisierung:

Begrenzte Erfolge sind mit Hyperimmunglobulinen als prophylaktische Gabe nur bei CMV-seronegativen Knochenmarkstransplantierten erzielt worden (intramuskuläre Applikation). In einer Studie konnte die Inzidenz der CMV-Pneumonien gesenkt werden, in einer anderen auch die absolute CMV-Inzidenz. (6,225,252)

Versuche mit höher dosierten iv.-applizierbaren Hyperimmunglobulinen werden eventuell zeigen, ob das Anwendungsgebiet erweitert werden kann. (15,147,205,206, 249,252)

Allerdings werden auch in der Nierentransplantation nur seronegative Risikopatienten (mit seropositiven Spender oder ALG-Therapie) für die prophylaktische Anwendung in Frage kommen.

Der Vorteil dieser Therapie liegt in der guten Verträglichkeit und der unkomplizierten Applikationsform (1mal vor der Transplantation; nach der Transplantation in 2-3-wöchigen Abständen; eine ambulante Durchführung ist möglich).

Es bleibt noch eine kleine Gruppe von Patienten zu prüfen, die nach der Infektion keine suffiziente Antikörperantwort ausbilden können und in hohem Prozentsatz in kurzer Zeit an einem malignen Verlauf der CMV-Infektion sterben. (50,165,171,185,217)

Eine Beeinflussung der Inzidenz von CMV-Reaktivierungen durch Gabe von Immunglobulinen konnte bisher in keinem Fall nachgewiesen werden.

4.2.3. Stimulierung unspezifischer Immunmechanismen

Erwähnt werden sollten hier:

- Transferfaktor
- Levamisol
- Masernvirus
- Pyran-Kopolymer

Die beiden letztgenannten gelten als Interferonstimulatoren. Transferfaktor und Levamisol wirken unspezifisch immunstimulierend.

Allen gemeinsam ist, daß es bisher sehr wenig Erfahrungen über die Wirkung dieser Substanzen gibt und vor allem nicht abgeschätzt werden kann, inwieweit immunstimulierend auch "abstoßungsaktivierend" bedeutet. (6,75,198)

4.2.4. Aktive Immunisierung:

Die Idee der Impfung von Transplantationskandidaten mit CMV-Vaccineviren beruht auf der Beobachtung, daß der Verlauf von Reaktivierungsinfektionen meist harmloser als der von Primärinfektionen ist.

Es existieren zwei Vaccinevirusstämme (AD 169 und Towne 125), die subkutan verabreicht werden müssen.

In zwei Studien wurde die Wirksamkeit des Towne 125-Stammes bei Nierentransplantierten getestet. Es erfolgte eine zuverlässige Serokonversion, die Impfreaktion beschränkte sich auf die Injektionsstelle. Jedoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied zu Nichtgeimpften bezüglich Inzidenz und Verlauf der CMV-Infektion (lediglich eine nicht signifikante Tendenz zu mildereren Verlaufsformen, evtl. aufgrund der nun vorhandenen spezifischen Antikörper). (12,74,173)

Dies zeigt, daß der Impfstoff aufgrund der Immunsuppression weniger immunogen als bei normalen Empfängern wirkt.

Ein weiteres Problem der Impfung stellt die nicht auszuschließende Onkogenität des Cytomegalievirus dar. So ist höchstens von genetisch klonierten Impfstoffen ohne DNA-Struktur mit onkogener Potenz eine Weiterentwicklung auf diesem Gebiet zu erwarten. (6,17,113)

Andererseits konnte auch gezeigt werden, daß es nach Reaktivierungsinfektionen zu einer stärkeren Alloreaktivität als bei Primärinfektionen kommt. Somit könnte es für das Transplantatüberleben sogar schädlich sein, Patienten vor Transplantation gegen das Cytomegalievirus zu impfen. (79)

4.2.5. Vermeidung viraler Übertragungsmechanismen

Um Primärinfektionen zu vermeiden, sollten seronegativen Transplantationskandidaten nur CMV-seronegative Spenderorgane transplantiert werden (Matching von Spender und Empfänger); so kann das Auftreten von Primärinfektionen signifikant gesenkt werden. Reaktivierungsinfektionen können so, wie zuvor dargelegt, nicht beeinflußt werden.

Um das Risiko der Primärinfektion noch weiter auszuschalten, sollten auch alle Blutprodukte, die gegeben werden, CMV-getestet sein. Eine andere Möglichkeit der Risikobeschränkung stellt die Verabreichung von granulozytenfreien Blutprodukten dar, da Granulozyten das Hauptreservoir für Cytomegalieviren sind. (15,37,98,147,249).

R.H. Rubin zeigte, daß bei Primärinfektionen das Virus zu 90% durch die Niere und zu 10% durch Bluttransfusionen übertragen wird. (196)

4.2.6. Ausschaltung potenzierender Faktoren

Derzeit wird empfohlen, nach Diagnosestellung einer CMV-Infektion die immunsuppressive Therapie zu lockern und gegebenenfalls ganz abzusetzen. Dadurch wird die körpereigene Immunkompetenz in der Auseinandersetzung mit dem Fremdantigen verbessert.

Außerdem konnte gezeigt werden, daß die CMV-Infektion selbst eine immunsuppressive Wirkung ausübt, so daß die Organfunktion nach Überstehen der Infektion bei rechtzeitiger erneuter Immunsuppression durchaus erhalten werden kann. (9,28,38,39,98,151,171,188,194,217,244,)

Einzelne Autoren gehen soweit, zu empfehlen, die transplantierte Niere bei schweren CMV-Erkrankungen zu explantieren, da dadurch eine Quelle der fortgesetzten "host-versus-graft-Reaktion", die sich auf das Immunsystem auswirkt, ausgeschaltet wird. (171)

4.3. WARUM INTERFERON ZUR CMV-INFEKTIONSPHYLAXE?

CMV-Reaktivierungsinfektionen zeichnen sich dadurch aus, daß trotz vorhandener Antikörper unter Immunsuppression eine Virusausbreitung nicht mehr aufgehalten werden kann. Vielmehr zeigt die Inzidenz von CMV-Infektionen eine starke Abhängigkeit von einer intakten zellvermittelten Immunität, da die Cytomegalieviren meist zellassoziiert und daher für Antikörper nicht zugänglich sind.(113)

Die frühe Infektionsphase wird entscheidend durch das Auftreten von

- 1.) "Natural-killer (NK)-Zellen" und "antibody-dependent-killer (K)-Zellen" - ohne HLA-Restriktion, evtl. getriggert durch Interferon- und in einer 2. Phase erst durch
- 2.) CMV-spezifische zytotoxische Lymphozyten (mit HLA-Restriktion) geprägt.(45,46)

Vom Ausmaß dieser Antwort wird der Schweregrad des Infektionsverlaufes in hohem Maße bestimmt.(182)

Jedoch werden die NK-/K-Zellaktivitäten gerade durch die konventionelle Immunsuppression stark geschwächt. (84,136,160,240)

Eine alleinige CS-Therapie nach der Transplantation schwächt die NK-Zellaktivität weniger als die konventionelle Immunsuppression und die K-Zellaktivität wird überhaupt nicht verändert.(83,85,86,118,212)

In mehreren Veröffentlichungen stellten C. Riccardi und R.B. Herberman ein Modell vor, wonach die NK-Zellaktivität durch NK-Suppressorzellen negativ und durch die Faktoren Interleukin 2 und Interferon positiv reguliert wird.(93,94,95,187)

In vitro und in vivo konnte nachgewiesen werden, daß α - und β -Interferone potente Stimulatoren der NK- und K-Zellaktivität sind.(93,94,95,115,139,187,189)

Zum anderen wurde gezeigt, daß IFN -intramuskulär appliziert- in steigender Dosierung einen umgekehrt proportionalen Effekt auf die NK-Zellaktivierung hat. (59,60,140,223)

Auch unter immunsuppressiver Medikation konnten die zytolytischen Funktionen selbst bei minimaler spontaner NK-/K-Zellaktivität durch α -IFN signifikant gesteigert werden. Bei reiner CS-Therapie sprach die NK-Zellaktivität besser auf die IFN-Boosterung an als unter konventioneller Therapie.

Die K-Zellaktivität, die bei den CS-Patienten ohnehin gegenüber Unbehandelten nicht vermindert war, sprach dagegen bei den konventionell immunsupprimierten Patienten besser an, obwohl unter CS-Therapie die virusinduzierte α - und β -Interferonproduktion nicht vermindert ist (im Gegensatz zur konventionellen Immunsuppression!). (83,85,86,123,177,183,189,199)

Die genannten Experimente deuten daraufhin, daß das CS in einem Vorstadium der NK-/K-Zellreifung wirkt. Zum genaueren Regulationsmechanismus zwischen Immunsuppression, Interferontherapie und NK-/K-Zellaktivität gibt es mehrere Modelle, die hier kurz dargelegt werden sollen:

- 1.) Die Immunsuppression schwächt direkt die IFN-Produktion, dadurch wird auch die NK-/K-Zellaktivität geschwächt. (95,179,242)
Die α -Interferone werden vor allem von Ia+ Leukozyten und OKM 1+ Monozyten gebildet. (1)
Es gibt allerdings keinen Hinweis darauf, ob die genannten Zellen von irgendeiner Art der Immunsuppression betroffen sind. (85,86)
- 2.) Die NK-Aktivitätssteigerung durch Interferon geschieht nicht in Abhängigkeit von der Proliferation (211), vielmehr durch
 - Rekrutierung zytotoxischer Zellen (216)
 - Steigerung der lytischen Aktivität (226,228)
 - gesteigerte Recyclingmechanismen (226,228)
- 3.) IFN wandelt IFN-abhängige Prä-NK-Zellen zu aktiven NK-Zellen um: Die proliferationsabhängige Reifung von NK-Zellvorstufen zu IFN-abhängigen Prä-NK-Zellen (mit geringer Aktivität) wird unter konventioneller Immunsuppression nicht immer und unter CS-Immunsuppression überhaupt nicht blockiert. (85,86)

Die chronische Immunsuppression bewirkt jedoch einen Mangel an T-Helferzellen, so daß ein Ungleichgewicht zugunsten der T-Suppressorzellen entsteht; (51,241)

diese hemmen die Reifung der Prä-NK-Zellen zu aktiven NK-Zellen und es kommt zu einer Anhäufung der IFN-abhängigen Prä-NK-Zellen. (160)

Außerdem wird unter CS-Therapie vermindert Interleukin 2, ein weiterer NK-Zellreifungsfaktor, aus den T-Zellen freigesetzt. (31,92,97)

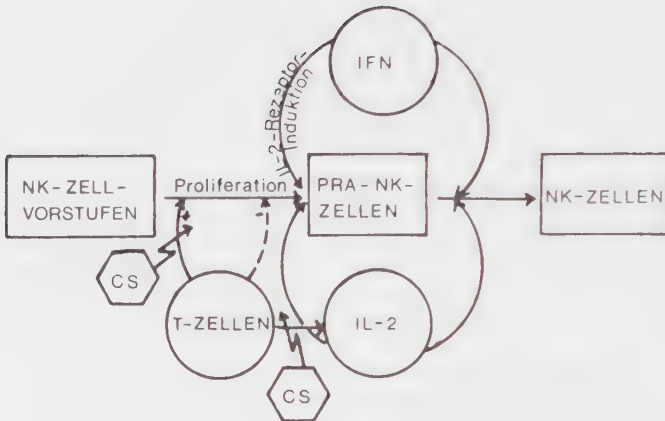


Abb.24: Schematische Darstellung der Wechselwirkungen von IFN und CS auf das Immunsystem (verändert nach Riccardi, Vose, Herberman [187])

Exogen zugeführtes Interferon gleicht also spezifische Defizite in der Virusinfektabwehr, die durch immunsuppressive Medikamente geschaffen werden, aus. Eventuell können die aktivierten NK-Zellen ihre Zytotoxizität auch gegen allogene Zellen entfalten; schließlich konnten in abgestoßenen Transplantaten Leu7+ Zellen (Leu7+ Antikörper reagieren mit einem Großteil der LGL-Zellen und einer Subpopulation von peripheren Lymphozyten [2]) nachgewiesen werden! (233,235).

Auf zellulärer Ebene liegt die antivirale Wirkung von IFN in der Hemmung der viralen Proteinsynthese. Bei diesem Vorgang spielt die Anheftung von Interferon an spezifische IFN-Rezeptoren an der Zelloberfläche eine zentrale Rolle; aufgrund dieser Bindung kommt es zu einer veränderten Zellfunktion, die die Zelle in einen antiviralen Zustand versetzt:

- Enzyminduktion durch dsRNA (2',5'A-Synthetase, Proteinkinase)
- Synthese von Proteinen und anderen Substanzen
- Bildung von Histokompatibilitätsoberflächenantigenen (69,77,130,210,237)

Die Anheftung der Viren an die Zelloberfläche, "Penetration" und "Uncoating" scheint durch IFN nicht gehemmt zu sein.

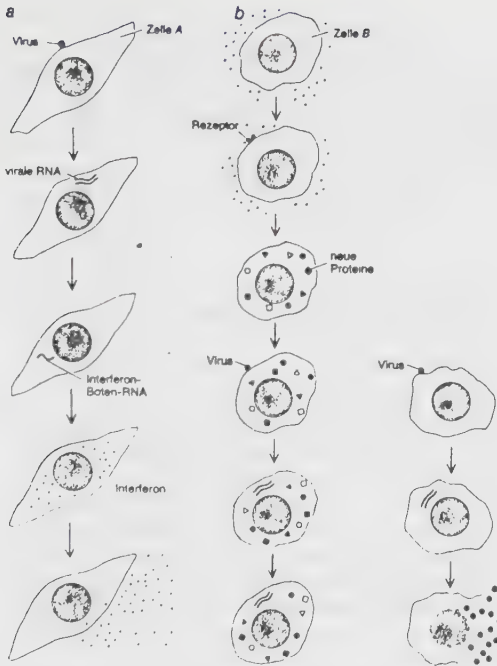


Abb.25: Wirkungsmechanismus von Interferon auf die Zelle
(aus Pestka [170])

In-vitro ist nachgewiesen, daß auch das Cytomegalievirus empfindlich gegen IFN ist. Diese Empfindlichkeit ist im Vergleich zu allen anderen Viren nicht sehr ausgeprägt und das Cytomegalievirus ist sogar fähig, in Zellen, die ständig mit IFN behandelt werden, in einer potentiell infektiösen Form zu persistieren und nach Therapieabbruch den Replikationszyklus zu starten. Weiter ist zu beachten, daß:

- CMV-Isolate aus der Klinik 2-4fach empfindlicher als Laborstämme sind und
 - die Menge IFN, die benötigt wird, um Zellen verschiedener Art gegen den zytotoxischen Effekt von Viren zu schützen, proportional ist zur Virusmenge, mit der die Zellen inokuliert werden.
 - eine wirksame Hemmung der Virusreplikation nur bei Anwesenheit von IFN während der Infektionsphase erreicht werden kann; das heißt, daß IFN nur in prophylaktischer, nicht in therapeutischer Anwendung seine volle Effektivität entfalten kann.
- (29,73,112,178,192)

Tab.28: Wichtigste, bisher nachgewiesene,
immunologische Wirkungen von α - und β -
Interferonen in-vitro und in-vivo
(53,72,122,139,237)

- 1.) in vitro:
 - verstärkte Makrophagenaktivität
 - verstärkte T-Effektorzellfunktion
 - verstärkte NK-/K-Zellaktivität
 - protektiver Effekt auf viele "Target zellen" (weniger auf Tumorzellen)
 - Fc-gamma-Rezeptorexpression
 - HLA-Antigenexpression verstärkt und β 2-Mikroglobulin erhöht
 - B-Lymphozyten: dosisabhängige verminderte oder verstärkte Antikörperantwort nach Antigenexposition
 - Hemmung der Suppressor-T-Zellen
- 2.) in vivo:
 - Transplantatüberleben (widersprüchliche Ergebnisse): dosisabhängig, eher verlängert
 - "graft-versus-host-Reaktion" vermindert
 - zellvermittelte Allergieform (Spättyp):
 - * Sensibilisierung (Hemmung oder Stimulierung abhängig von Zeitpunkt der IFN-Gabe)
 - * Expression: gehemmt
 - Makrophagenaktivität: verstärkt
 - NK-/K-Zellaktivität: verstärkt

Tab 29: Mögliche Nebenwirkungen und Toxizitätserscheinungen durch Interferone:

(1) Akut grippeähnliche Symptome ("influenza-like/bzw. flue-like")

- Fieber
- Erbrechen, Unwohlsein, Durchfall
- Abgeschlagenheit, Müdigkeit
- Kopfschmerzen
- Leukopenie
- Schüttelfrost
- Myalgie, Arthralgie
- Tachykardie
- Schweißausbrüche

(2) Bei längerer Interferongabe stehen neurologisch/psychologische Nebenwirkungen im Vordergrund:

- Depressionen
- Apathie, Lethargie
- Kopfschmerzen
- Verwirrung, Konzentrationsschwäche
- EEG-Anomalien, Krämpfe
- periphere Neuropathie
- Geruchs- und Geschmacksveränderungen
- Anorexie
- schwere Somnolenz und Koma (selten)

(3) seltenere weitere Nebenwirkungen:

- kardiovaskulär: Arrhythmie, Herzinfarkt, dekompensierte Herzinsuffizienz
- renal-metabolisch: Hyperkaliämie, Hyperkalziämie, Hyponatriämie, Proteinurie, interstitielle Nephritis
- endokrin: Anstieg der 11-Hydroxycorticosteroide im Serum, Abfall der Plasmazinkspiegelwerte
- Haut- und Anhangsorgane: Wiederaufflammen von Herpes labialis, Exanthem, Pruritus, Haarausfall, laufende Nase, Nasenbluten
- Leberfunktion: erhöhte Transaminasenwerte, veränderter Arzneistoffwechsel (Suppression der Zytochrom-p-450-Aktivität)
- Hämatopoese: Verteilungsstörung und Proliferationshemmung, Neutropenie, Thrombopenie, Anämie, Gerinnungsstörungen
- Induktion von IFN-Antikörpern

Für die meisten genannten Nebenwirkungen gilt:

1. Dosisabhängigkeit
2. Reversibilität nach Absetzen von Interferon
3. auch rekombinante Interferone, die sich durch einen besonders hohen Reinheitsgrad auszeichnen, können die genannten Nebenwirkungen auslösen; das bedeutet, daß für die Nebenwirkungen nicht die Verunreinigungen der Präparate, sondern das Interferon mit seiner intrinsischen Aktivität selbst verantwortlich ist.

(110,111,117,158,181,237)

Zur Charakterisierung der verschiedenen Interferone:

α - und β -IFN unterscheidet sich vom gamma-IFN durch seine chemische Struktur, Induktionsart, die zelluläre Produktion und seiner biologischen Wirkung.(237) Während das gamma-Interferon schwerpunktmäßig in die Regulationsfunktionen des Immunsystems eingreift, sind die α - und β -Interferone effektiver als Induktoren der viralen Resistenz und des doppelsträngigen Enzyms Oligo-isoadenylatsynthetase, das eventuell mit zum antiviralen Effekt beiträgt.(239)

Tab.30: Bezeichnung, Charakterisierung und Induktionsart der verschiedenen bekannten Interferone (23,122,169,237)

neue Terminol.	IFN- α	IFN- β	IFN-gamma
alte Terminol.	Leukozytentyp I	Fibroblastentyp I	Immuntyp II
Charakteris.:	pH-2-stabil keine Glykolis. 2 Komponenten MG: 15.000 u. 21.000 16 Subtypen	pH-2-stabil Glykolisierung MG: 20.000 nur 1 Typ	pH-2-labil Glykolisierung MG: 40-46.000 nur 1 Typ
Induktion:	bes. Virusinf. doppelstr.RNA	Virusinfektion Poly(I):Poly(C) doppelstr. RNA	spez. Antigene (sensibilis. Lymphozyten) Mitogene (nichtsens.Ly. zyten)

Die biologische Aktivität von Interferon ist willkürlich festgelegt; dabei bedeutet eine internationale Einheit (1 IU) diejenige Menge Interferon, die die Hälfte der Zellen einer definierten Zellkultur vor der Zerstörung durch ein bestimmtes Virus (VSV = Virus der vesikulären Stomatitis) bewahrt. (30)

Das in der Studie verwendete Interferon ist ein aus *E. coli* gentechnologisch erzeugtes α -Interferon. Die Produktion auf diesem Wege ist seit 1980 möglich. Im vereinfachten Schema ist der Herstellungsweg solcher Interferone in Abbildung 27 dargestellt:

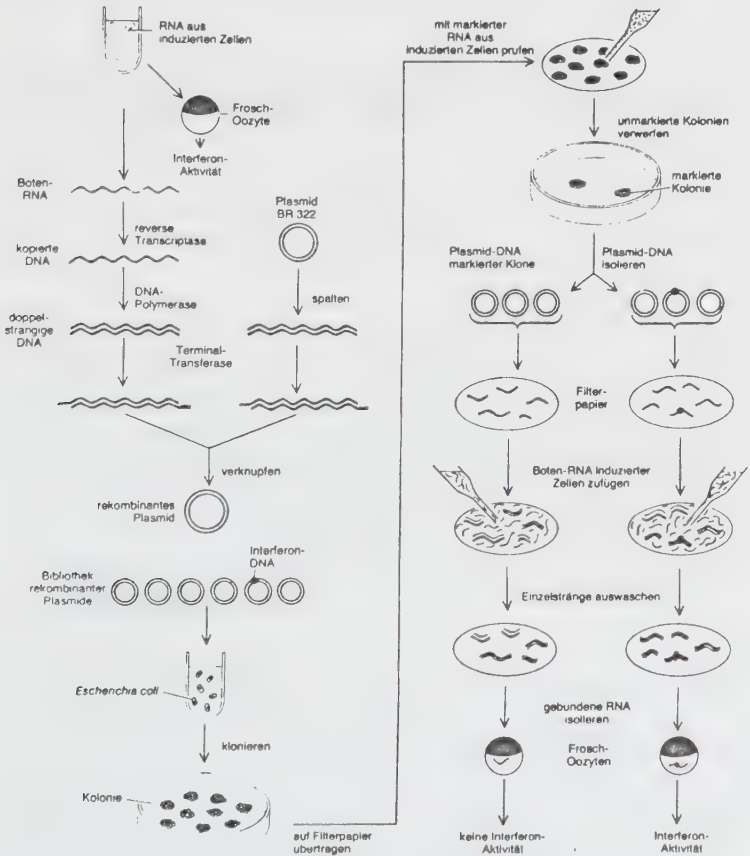


Abb. 26: Gentechnologischer Herstellungsweg von Interferon (aus Pestka [170]).

Rekombinante Interferone unterscheiden sich nach den bisherigen Erfahrungen in antiviraler Wirksamkeit und im Spektrum der Nebenwirkungen nicht von den natürlichen Interferonen.

Bisher wurde in klinischen Versuchen nur ein rekombinantes α -Interferon, das Interferon- α_2 , verwendet; dagegen bestehen die natürlichen Interferone aus einem Gemisch verschiedener Subtypen. Ob nun das natürliche Gemisch oder die Reinsubstanz Vorteile bietet, ist bisher ungeklärt. (76,111,203)

Weiter wurde anhand rekombinanter Interferone gezeigt, daß die Glykosilierung der natürlichen Interferone für die antivirale Aktivität keine Bedeutung hat. (76)

4.4. BEREITS VORLIEGENDE ERGEBNISSE MIT INTERFERON ZUR VIRUSINFEKTIONSPROPHYLAXE NACH TRANSPLANTATION UNTER KONVENTIONELLER THERAPIE

Tabelle 31 gibt einen Überblick über bereits durchgeführte Studien mit IFN an Nierentransplantierten aus insgesamt 3 Zentren.

Die Studienansätze waren zum Teil sehr unterschiedlich und die Wirksamkeit des Präparates wurde sehr unterschiedlich bewertet.

Folgende Fakten fielen besonders auf:

Ad 1 und 2):

Das Team von M.S. Hirsch in Boston begann mit dem ersten prophylaktischen Einsatz von IFN bei Nierentransplantierten.

Schon die erste Versuchsreihe zeigte eine positive Wirkungstendenz, doch scheint der kurze Therapiezeitraum (6 Wochen) nicht ausreichend, um die Phase der stärksten Immunsuppression und damit der größten Empfindlichkeit für Virusinfektionen zu überbrücken.

Die zweite Studie, die sich über einen Zeitraum von 14 Wochen erstreckte und nur CMV-seropositive Patienten erfaßte, zeigte einen signifikanten Effekt: nur 1 IFN-behandelter Patient (dagegen 7/22 Placebo) erkrankte an einer symptomatischen CMV-Infektion, allerdings in einer Zeit, in der 9 IFN-Injektionen wegen Thrombopenie nicht verabreicht wurden. Das CMV-Virus konnte dennoch bei 12 der 20 IFN-therapierten Patienten (17/22 Placebo) isoliert werden; die Virusausscheidung im Urin wurde durch IFN signifikant verzögert. Patienten- und Transplantatüberleben waren in den beiden Gruppen nach über einem Jahr gleich.

Es zeigte sich auch, daß Patienten, die mit ATG behandelt wurden, weniger von der IFN-Therapie profitierten als Patienten ohne ATG.

Die Toxizität von IFN auf das Knochenmark war mäßig ausgeprägt und nach Aussetzen der Medikation schnell reversibel. Jedoch kam es auch in der Placebogruppe zu Thrombo- und Leukopenie, die sich nach Auswertung der Studie als CMV-infektionsbedingt erwies.

Tab. 31: STUDIERERGEBNISSE VON INTERPERSONANWENDUNGEN BEI NIERENTRANSPLANTIERTEN

VERFASSER/ ZENTRUM	STUDIEN- JAHR	VERWEND. IFN	DOSE- RUNG	THERAP.- ZEITR.	INJEKT./ WOCHE	PATIENTEN	IMMUNSUPP.	ERGEBNIS BZGL. CMV- INFektion	NEBENWIRKUNGEN
1. Cheeseman, Rubin, Hirsch, u.a. BOSTON (47)	'76-'78	hum. Leukoz.- IFN	3x10 ⁶	6 Woch. 2 x i.m.	21 IFN 20 Plac. doppelbl. 24 CMV+ vor Trans.	AZA Pred. teilw. ATG	CMV-Ausscheidung i.U. durch IFN später + seltener, CMV-Virämie seltener, besserer Effekt bei Pat. ohne ATG	reversible Leuko.-u. Thrombo- penie bei 7 IFN-Pat. Transplantatüberleben vergleichbar	
2. Hirsch, Schoolley, Cosimi, Rubin, u.a. BOSTON (102)	'80-'82	hum. Leukoz.- IFN	3x10 ⁶	14 Woch. 3x (für 6 Wochen) dann 2x i.m.	20 IFN 22 Plac. doppelbl. alle CMV+	AZA Pred. teilw. ATG	symp. CMV-Infekte deutlich vermindert, keine Superinfektion	leichtes Fieber, lokaler Schmerz, reversible Thrombo- + Leukopenie, keine Nieren- verschlechterung Transplant.- + 1-Jahresüberleben gleich	
3. Weimar, Schellekens u.a. ROTTERDAM (245)	'76/'77	hum. Fibroblast- IFN	3x10 ⁶	3 Mon. 2 x i.m.	8 IFN 8 Plac. doppelbl. 5 CMV+ vor Trans.	AZA Pred.	keine Reduktion der CMV-Infektionen	leichte Fieberreaktionen	
4. Weimar, Mogenssen, Cantell u.a. ROTTERDAM (244)	'82	4 versch. hum. IFN- α mit versch. Reinheits- graden	je nach IFN: 1,9-3,5 Mio. IU	14 Tage jeden 2. Tag i.m.	12 IFN 12 Plac. doppelbl.	AZA Pred.	Studie war nicht dafür angelegt, diese Frage zu klären	alle IFN's gut vertragen, keine Unterschiede in Reiz- heitsstufen, Thromb.-+Leuko- penie -> AZA-Red. -> keine Nierenverschlechterung	
5. Kramer, Bijnen Weimar, u.a. ROTTERDAM (127)	'84	rekomb. IFN-α	36x10 ⁶	12 Woch. 3x (für 6 Wochen) dann 2x i.m.	8 IFN 8 Plac.	AZA Pred.	keine Angaben	akute, steroidresistente Ab- stoßung bei 8 IFN-Pat. + 1 Plac. Pat. bei 3 IFN-Pat mit nephrot. Syndrom!	
6. Bell, Bohannon, Pollard u.a. GALVESTON/ TEXAS (16)	'85	rekomb. IFN-α	3/6x10 ⁶	8 Woch. 3x i.m.	10 IFN	?	3/10 Virusausscheidung im Urin, keine sympt. Infektion	NH-Zellaktivität konnte fast aufrecht erhalten werden, 2 frühe Abstoßungsepisoden T.-überleben nach 1 Jahr normal	

Ad 3.):

Der Mißerfolg von W. Weimar mit Fibroblasteninterferon ist schwierig zu bewerten, da es sich in der Studie um eine sehr kleine Patientenzahl handelte, außerdem kein Monitoring mit Hilfe der Virusisolierung vorgenommen wurde. Von Bedeutung mag auch sein, daß keine IFN-Spiegel im Blut nachgewiesen werden konnten (lokale Inaktivierung?). (99,101,203)

Andererseits besteht die Möglichkeit, daß das Fibroblasteninterferon in der CMV-Prophylaxe nicht so effektiv ist wie das α -Interferon, was aber bei der kleinen Patientenzahl nicht belegt werden kann.

Ad 4.):

In einer weiteren Studie versuchte Weimar zu klären, ob die Nebenwirkungen, die durch IFN-Präparate verursacht werden, durch Verunreinigungen der Substanzen zustande kommen und durch weitere Reinigungsstufen vermindert werden können. Dies war aber nicht der Fall. Das deutet daraufhin, daß Interferon über eine eigene intrinsische Aktivität verfügt, die für Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Unwohlsein, Leuko- und Thrombopenien verantwortlich ist. (vgl.209)

Innerhalb dieser IFN-Studie reagierte Weimar auf IFN-induzierte Leuko- und Thrombopenien nicht mit Auslassen der Testsubstanz, sondern verminderte die Azathioprin-dosierung. Diese Verminderung der Immunsuppression wirkte sich nicht negativ auf das Transplantatüberleben aus (nach 1 Jahr: 9/12 IFN- und 8/12 Placebobehandelten mit guter Transplantatfunktion) - ein Hinweis darauf, daß die IFN-induzierte Leukopenie von einer immunsuppressiven Wirkung begleitet ist. (Siehe auch 100,151)

Ad 5.):

Die 3. Studie in Rotterdam wurde mit einer 12fachen (36×10^6 IU/Injektion) IFN-Dosierung durchgeführt. Diese Menge wurde aus einem Versuch mit immunsupprimierten Affen extrapoliert (Austestung der Wirkungs-dosis von α -IFN gegen eine Vaccinevirus: $0,5 \times 10^6$ IU/kg). (246) Erstmals wurde hier ein rekombinantes α -Interferon bei Nierentransplantierten eingesetzt. In dieser hohen Dosierung wurden jedoch bei allen 8 IFN-behandelten Patienten steroidresistente, akute Transplantatabstoßungen beobachtet (histologisch: vaskuläre Infiltration):

- 1 Patient verlor das Transplantat irreversibel
- 3 Patienten mit zusätzlichem nephrotischen Syndrom, Verschwinden der Proteinurie nach Absetzen von IFN
- 4 Patienten: Transplantatfunktion nach ATG-Therapie wiederhergestellt

Der Einsatz von rekombinanten IFN in gleicher Dosierung bei Krebskranken mit kolorektalem Tumor hatte keinerlei negative Wirkung auf die Nierenfunktion. So scheint ein direkt toxischer Effekt auf die Nieren unwahrscheinlich. Eher scheint eine Wirkung von IFN auf das immunologische Gleichgewicht von Transplantat und Empfänger, die in einer akuten vaskulären Abstoßung resultiert, plausibel. (126)

Aus Mäuseversuchen gibt es Hinweise dafür, daß Interferon Glomerulonephritiden induzieren kann. (78,96,116)

Histologisch konnten in den biopsierten Nieren - allerdings zu einem sehr frühen Zeitpunkt - nur Anzeichen für die typische Vaskulitis, nicht für eine Glomerulonephritis gefunden werden.

Weitere Ursachen der abstoßungsfördernden Wirkung von hoch dosiertem rek. IFN könnten sein:

- verstärkte HLA-Expression (122,186)
- Hemmung der Prostaglandinsynthese (56)
- verstärkte Antikörperproduktion der B-Zellen (72)

Die Wirkungsweise kann bisher noch nicht geklärt werden; doch sollten nach M.S. Hirsch "diese Studien nicht dahingehend interpretiert werden, daß **rekombinante** α -Interferone toxischer als natürliche Interferone sind, sondern eher daß sehr **hohe** Interferondosen für den transplantierten Empfänger toxisch sein können." (101)

4.5. DISKUSSION DER EIGENEN ERGEBNISSE MIT IFN- α_2 ZUR CMV- INFEKTIONSPROPHYLAXE NACH NIERENTRANSPLANTATION

4.5.1. Infektionshäufigkeit unter IFN- α_2

Der Vergleich der CMV-Infektionshäufigkeit innerhalb der Studie (60% Gruppe 0 - 28% Gruppe 1 - 0% Gruppe 2) mit der sonst üblichen Infektionshäufigkeit bei CMV-seropositiven Transplantatempfängern am Münchener Zentrum (32%), zeigt, daß die Placebopatienten (Gruppe 0) in unerwartet hoher Zahl erkrankten.

Keinen Einfluß auf die Infektionsinzidenz bewirkte die IFN-Dosierung mit 3×10^6 IU pro Injektion (Gruppe 1).

Unter der höheren Dosierung (6×10^6 IU/Injektion) trat jedoch keine einzige Infektion auf (weder serologisch noch durch Virusisolierung nachgewiesen).

Ohne statistische Signifikanz ist der Unterschied der Infektionshäufigkeit von Placebopatienten und IFN-behandelten Patienten (3 und 6 Mio. IU):

3 von 5 (60%) Placebopatienten gegenüber 2 von 13 (15%) IFN-behandelten Patienten (exakter Fischertest).

Alle 3 CMV-Infektionen unter Placebo (=100%) und eine von 2 Infektionen unter IFN-Therapie (=50%) verliefen symptomatisch im Gegensatz zu sonst 26% symptomatisch verlaufenden Reaktivierungsinfektionen.

So kann festgestellt werden, daß die Prophylaxe mit Interferon nicht den erwarteten Erfolg brachte. In einer anderen Studie sind mit 3×10^6 IU natürlichem Leukozyten-IFN/Injektion gute Ergebnisse erzielt worden. (102)

Der dramatische Infektionsverlauf einer Patientin aus Gruppe 1 ("E.P.") in der 11. Woche n.T. mit allen klinischen Komplikationen einer schweren CMV-Infektion konnte trotz vorangegangener konsequenter IFN-Prophylaxe mit dieser Dosierung nicht verhindert werden.

Auffällig sind bei dieser Patientin folgende Beobachtungen:

- 1.) Eine vorerst nur verzögerte und quantitativ verringerte humorale Immunantwort (CMV-Antikörperanstieg im IHA-Test von 1:8 -> 1:64); erst nach Ausbruch der vollen Symptomatik in der 13. Woche n.T. war ein weiterer Titeranstieg (auf 1:256) nachzuweisen.
Im Vergleich zu anderen Patienten aus der Studie, die symptomatische CMV-Infekte geringerer Ausprägung erlitten, dabei aber Titeranstiege bis zu 1:4096 erreichten, erscheinen diese Titeranstiege sehr mäßig. Diese Beobachtung stimmt mit internationalen Erfahrungen überein, daß es bei sogenannten "low-respondern" häufiger zu besonders schweren Krankheitsverläufen kommt.
Die Empfehlung für das Regime solcher Patienten wäre, ein sehr sparsames immunsuppressives Schema anzuwenden (unter der Voraussetzung, daß diese Patienten früh, z.B. durch Hauttests, selektioniert werden können). (75,87,157,165,171, 185,217)
- 2.) Bei der Patientin wurden im Tagesprofil keine höheren IFN-Serumspiegel gemessen, als sie auch in der Placebogruppe gemessen werden konnten.
Allerdings ist die Patientin damit nicht die einzige und auch in Gruppe 2 lagen die Ergebnisse des Tagesprofils bei einem Patienten ähnlich niedrig.
- 3.) Eine gewisse prognostische Bedeutung fällt der Diagnose einer Virurie in der 11. Woche n.T., die allein bei dieser Patientin möglich war, zu.
Virurie und Virämie gelten allgemein als Indiz dafür, daß mit einer erhöhten Komplikationsrate im Verlauf der Infektion zu rechnen ist. (6,75,171, 248)

Die 2. Patientin aus dieser Gruppe ("M.B."), die in der 5. Woche n.T. eine asymptomatische CMV-Infektion entwickelte, zeigte zu diesem Zeitpunkt ausgeprägte Veränderungen der Lymphozytensubpopulationen, sowie einen Anstieg der LGLs (mit NK-Aktivität) und OKT4:8-Umkehr. Diese typischen durch IFN hervorgerufenen Veränderungen können evtl. als Zustand erhöhter antiviraler Abwehrbereitschaft interpretiert werden. So kann vermutet werden, daß die Patientin aufgrund dieser durch IFN aktivierten Mechanismen weder symptomatisch erkrankte, noch das Virus im Urin ausschied.

Eine Virusausscheidung im Urin oder Speichel oder eine Virämie konnte auch bei den symptomatisch Erkrankten aus Gruppe 0 nicht nachgewiesen werden. Wie auch in anderen Studien konnte lediglich eine Korrelation von Virurie/ bzw. Virämie und schwerer symptomatischer Infektion nachgewiesen werden; für geringere symptomatische Infektionen scheint dieser Zusammenhang nicht grundsätzlich zu gelten.

Außerdem wird in anderen Studien beschrieben, daß IFN die Virusausscheidung im Urin und das Auftreten klinischer CMV-Symptome wenn nicht zu verhindern, so doch zeitlich zu verzögern vermag.(47)

Dieser Effekt konnte bei unserer jetzigen Studie nicht verdeutlicht werden. Die Patienten aus der Placebogruppe erkrankten in der 3., 8. und 11. Woche (= durchschnittl. 7. Woche); die Patientin aus der IFN-Gruppe in der 11. Woche; der CMV-Antikörperanstieg der asymptomatisch gebliebenen Patientin fiel in die 5. Woche n.T..

In einer größeren Münchener Vergleichsgruppe (n=43) traten die Zeichen einer Sekundärinfektion durchschnittlich in der 10. Woche n.T. auf (bei Primärinfektionen dagegen in der 5. Woche).(43)

Es ist also festzustellen, daß die IFN-Prophylaxe mit 6 Mio IU/Injektion bezüglich der CMV-Infektionen in dieser kleinen Patientengruppe erfolgreich war, die Prophylaxe mit 3 Mio. IU/Injektion konnte die aufgrund früherer Studien gesetzten Erwartungen nicht erfüllen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß diese Erfahrungen aufgrund der kleinen Patientenzahl in den beiden Therapiegruppen nur als Tendenz zu werten sind; die Frage der günstigsten Dosierung müßte in einer größer angelegten Multicenterstudie geklärt werden.

4.5.2. Nebenwirkungen und andere Veränderungen durch IFN- α_1

Bei der Beurteilung der Nebenwirkungen von IFN sollte beachtet werden, daß der körpereigene Stoff IFN normalerweise in so geringen Mengen im Serum vorhanden ist, daß Interferon quantitativ nur nachweisbar ist, wenn die Leukozyten zuvor mit sogenannten IFN-Induktoren behandelt werden. Ebenso kommt es im Gefolge von Virusinfektionen zu einer erhöhten körpereigenen Interferonproduktion.

Bei therapeutischer Anwendung wird der Körper jedoch mit IFN geradezu überschwemmt. So wundert es nicht, daß ein so hochpotenter Wirkstoff mit einer so breitgefächerten biologischen Wirksamkeit in unphysiologischer Dosierung auch toxische Wirkung hat. (237)

4.5.2.1. Grippeähnliche Symptome:

Die klassischen so beschriebenen Symptome des sogenannten "influenza-like-Syndroms" sind Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie, Unwohlsein, Kopfschmerzen und treten am heftigsten nach den ersten IFN-Verabreichungen auf.

Auch wir konnten diese Beobachtungen bei fast allen IFN-behandelten Patienten bestätigen. Es konnte gezeigt werden, daß die Ausprägung dosisabhängig war und ausschließlich in Gruppe 2 zu Therapieabbrüchen führte.

Fieber war in beiden Therapiegruppen das häufigste Symptom. Nur bei einem Patienten war das Auftreten weiterer Symptome nicht mit Fieberreaktionen zu Therapiebeginn verbunden.

Zwei Patienten hatten permanent mit Fieberreaktionen Beschwerden und tolerierten weitere IFN-Injektionen nur unter gleichzeitiger Verabreichung von Paracetamol in Zäpfchenform.

Einige "grippeähnliche" Symptome hatten bei 4 Patienten (2 aus jeder IFN-Gruppe) eine gewisse Eigencharakteristik, indem sie die zuvor oder parallel aufgetretenen Fieberreaktionen im Beschwerdebild zeitweise übertrafen und von den Patienten als Hauptbeeinträchtigung bezeichnet wurden:

- 3 Patienten mit Kopfschmerzen. (in einem Fall führte dies zu Therapieunterbrechung)
- 1 Patient mit Gelenkschmerzen

Außer diesen zuletzt genannten Symptomen traten die sogenannten "Grippe-symptome" alle in einer sehr frühen Therapiephase, meist unmittelbar nach der 1. Injektion, am heftigsten auf. Sie waren aber im weiteren Verlauf nicht mehr so ausgeprägt. Diese Tendenz wurde auch schon bei früheren IFN-Studien beobachtet und kann als sogenannte Tachyphylaxie beschrieben werden.(3,23,117, 181)

Eine mögliche Erklärung für die verminderte Toxizität des Interferons trotz fortgesetzter Therapie ist die Bildung von neutralisierenden Antikörpern. Da auch rekombinantes Interferon eine immunogene Wirkung besitzt, können gegen dieses Protein Antikörper gebildet werden.

Allerdings scheint das Vorkommen solcher Antikörper bei Nicht-Tumorkranken eher eine Seltenheit zu sein:
- 1 von 109 Haarzell-Leukämie-Patienten, die mit 2×10^6 IU/m² Interferon- α_{2b} 3x/Woche über mind. 3 Monate behandelt wurden;(119)

- von 537 Patienten (423 Krebspat./114 andere) mit systemischer α_2 -Interferontherapie entwickelten 13 (10/3) Patienten neutralisierende Antikörper - bei 2 der 10 Krebspatienten mit neutralisierenden Antikörpern dennoch Reaktion des Tumors auf IFN-Behandlung!(222)
weitere vereinzelte Fallberichte:

- 3 Karzinompatienten, die mit hum. Leuk.-IFN behandelt wurden, bei 2 dieser Patienten konnten die Antikörper schon vor Therapiebeginn gefunden werden;(231)

- 1 Patientin mit generalisiertem Herpes Zoster wurde 2x mit 6×10^6 IU hum. α -Interferon behandelt, trotz Nachweis von IgG-Antikörpern gegen IFN schon vor Therapiebeginn baldige Symptombefreiheit;(149)

- ebenso 1 Pat. der mit β -Interferon wegen eines Nasopharynx-Karzinoms behandelt wurde.(232)

Die Seltenheit dieser Vorkommnisse erklärt somit nicht das weithin beobachtete Phänomen der Abschwächung von grippeähnlichen Symptomen.

Bei vier Patienten allerdings konnten auch in den späteren Therapiephasen immer wieder Fieberreaktionen registriert werden.

In Zentren, die Erfahrungen mit verschiedenen IFN-Verabreichungsschemata gewonnen haben, konnte beobachtet werden, daß nur unter täglicher IFN-Verabreichung eine rasche und deutliche Symptomverminderung erzielt werden kann, unter intermittierender Therapie scheint dieser Effekt nicht so deutlich zu sein.

Der Mechanismus der Fieberentstehung ist bisher ungeklärt, scheint aber nicht durch Leukozytenpyrogene, sondern eher durch Prostaglandinproduktion im Hypothalamus bedingt. (4,55,181)

4.5.2.2. Gastrointestinale Beschwerden:

Symptome wie Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen kamen insgesamt selten vor, waren dann nur von kurzer Dauer und beeinträchtigen die Patienten wenig. Außer bei zwei Patienten, die in der mittleren Therapiephase kurzzeitig unter Durchfall litten, traten Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen nur in Verbindung mit Fieber in der frühen Therapiephase auf. Es handelt sich also um eine relativ akute, direkte IFN-Wirkung, die im Rahmen der aufgetretenen Symptome relativ harmlos zu werten ist und in größerem Ausmaß nur unter höheren IFN-Dosen auftritt. (181).

4.5.2.3. Lokalschmerz:

Der bisher in den meisten IFN-Studien beschriebene lokale Schmerz mit einer Entzündungsreaktion an der Injektionsstelle wurde von keinem Patienten genannt.

Allerdings unterschied sich unsere Studie in zwei wesentlichen Gesichtspunkten von früheren Studien:

- 1.) die IFN-Lösung wurde subkutan, nicht intramuskulär verabreicht
- 2.) es wurde gentechnisch gewonnenes IFN, das besonders rein ist, verwendet.

Schon zuvor wurde bestätigt, daß der Lokalschmerz stark vom Reinheitsgrad des verwendeten Interferons abhängt. (69,117)

So konnte mit dem, durch die Herstellungstechnik bedingt, reineren rekombinanten-IFN diese störende Nebenwirkung ausgeschaltet werden. Diese Erfahrung machte auch schon Kramer, der als Erster rekombinantes IFN bei Nierentransplantierten verwendete. (126)

Wir verzichteten auf die schmerzhaftere intramuskuläre Applikationsart, da auch mit der subkutanen Applikation ausreichende IFN-Spiegel im Plasma erzielt werden (siehe 2.6.). Sie ist also durchaus gerechtfertigt und trägt zur Verminderung der Beschwerden bei.

4.5.2.4. Kardiologische Nebenwirkungen:

In den bisher durchgeführten IFN-Studien bei Nierentransplantierten wurde über keinen Fall von IFN-toxischer Wirkung auf das Myokard berichtet. Nur aus Frankreich und den USA wird über einige Fälle in anderen anwendungsbezogenen Studien berichtet; in Frankreich kam es in Zusammenhang mit systemischer Interferontherapie zur Krebsbehandlung sogar zu 4 Todesfällen (durch Herzinfarkt oder Rhythmusstörungen), die fast zum Stop der gesamten therapeutischen Prüfung in diesem Land geführt hätten. (54,158,159,237)

In unserer Studie kam es bei 2 Patienten zu bedenklichen kardialen Zwischenfällen:

Die Tachyarrhythmie des sonst herzgesunden Patienten "A.G." konnte medikamentös reguliert werden. Da der Patient aber nach Absetzen von IFN nie mehr unter einem derartigen Ereignis litt, muß auf jeden Fall in Betracht gezogen werden, daß IFN die Ursache der Tachyarrhythmie war.

Bei dem zweiten Patienten "A.W." mit vorbestehender KHE entwickelte sich die Angina pectoris wohl auf dem Boden dieser Erkrankung; auch hier besteht die Möglichkeit, daß das IFN als sogenannter "innocent-bystander" gewirkt hat.

Die kardialen Komplikationen, die unter der IFN-Therapie auftraten, wurden bei der relativ niedrigen Dosierung in dieser Studie nicht erwartet. Der Mechanismus der kardiotoxischen Wirkung ist bisher unklar, jedoch scheint das durch IFN hervorgerufene Fieber mit Tachykardie eine Auslöserfunktion einzunehmen. Patienten mit vorgeschädigtem Herzen neigen dann besonders zu schweren kardialen Komplikationen. (159,181)

Die Konsequenz aus diesen Erfahrungen sollte sein, daß Patienten auch mit geringen Anzeichen für Herzerkrankungen und Arrhythmien vorerst von IFN-Therapieversuchen ausgeschlossen werden.

4.5.2.5. Neurologische Störungen:

So wie über kardiologische Störungen unter IFN bisher wenig berichtet wurde, sind auch die Angaben über neurologische Störungen spärlich.

Es wird davon berichtet, daß es in Dosierungen über 20 Mio. IU/Injektion zu Müdigkeit, progressiver motorischer Verlangsamung, Lethargie, Appetitlosigkeit mit Gewichtsabnahme, Verwirrungszuständen, Kopfschmerzen, Konzentrationsschwäche, Depressionen, peripheren sensorischen Neuropathien, Geschmacks- und Geruchsstörungen kommen kann.

Bei Dosierungen über 150 Mio. IU/Injektion könne es auch zu schwereren Veränderungen wie ausgeprägten Verwirrungs- und Komazuständen, Krampfanfällen und sogar Todesfällen zu kommen. (35,69,158,237)

Diese Befunde sind objektivierbar durch EEG-Veränderungen besonders im Frontallappen (Verlangsamung des alpha-Rhythmus, Auftreten von theta- und delta-Wellen) und sind vergleichbar mit den typischen EEG-Veränderungen einer diffusen Enzephalopathie. Allerdings korreliert der Grad der EEG-Veränderungen nicht mit den Ausprägungen der klinischen Symptome.

Diese cerebralen Veränderungen sind zu beobachten, obwohl nur in wenigen Fällen bei sehr hoher i.v.-IFN-Dosierung ($>100 \times 10^6$ IU/Tag) im Liquor IFN nachgewiesen werden kann.

In onkologischen Therapiestudien erwiesen sich die neurologischen Nebenwirkungen von IFN bei den dabei hohen notwendigen Dosierungen meist als dosislimitierend. (144,181,193,218)

Es konnte jedoch auch bei unseren Patienten unter niedriger IFN-Dosis leichte Formen neurologischer Störungen beobachtet werden.

Müdigkeit, Antriebsarmut und depressive Verstimmung zählen zu den typischen neurotoxischen Nebenwirkungen von Interferon.

Müdigkeit unter IFN-Therapie scheint auch ein Problem der Verabreichungszeit zu sein. Bei morgendlicher Injektion fällt der Serumspitzenwert in die Nachmittagsstunden und kann dann auch mit milden und unbeachteten Symptomen zu einem Abgeschlagenheitsgefühl führen. Sind die Patienten am Nachmittag müde und schlafen dann, kann dadurch der nächtliche Schlafrythmus gestört werden.(3)

Positiv konnten die Beschwerden bei einem Patienten beeinflußt werden, der die Injektionszeit von morgens auf abends verlegte. So war er tagsüber beschwerdefrei, da die IFN-induzierten Wirkungen ihn im Schlaf nicht so stark beeinträchtigten und bis zum Morgen abgeklungen waren.

Ebenso wie bei den Symptomen Müdigkeit und Abgeschlagenheit nicht immer klar differenziert werden kann, ob es sich um Symptome aus dem "Influenza-like"-Komplex handelt - Fieberreaktionen führen naturgemäß auch zu Müdigkeit usw. - sind auch **Kopfschmerzen** als begleitende Fieberreaktion den akuten IFN-Nebenwirkungen zuzuordnen.

Treten diese Symptome jedoch isoliert in einer späteren Therapiephase auf und zeigen zudem einen chronisch ansteigenden Charakter, ist die neurotoxische Wirkkomponente von IFN als Verursacher anzusehen.

So gesehen müssen Kopfschmerzen in zwei Kategorien aufgeteilt werden:

- akut, frühe Therapiephase, begleitend zu grippeähnlichen Symptomen
- chronisch, späte Therapiephase, isoliertes Auftreten

In die letztgenannte Kategorie fallen 4 der 7 Patienten, die Kopfschmerzen als Symptom unter IFN-Therapie registrierten, was als neurotoxische IFN-Nebenwirkung gewertet werden sollte.

Es ist unklar, ob die zentralnervösen Veränderungen durch einen direkten IFN-Effekt auf die Neuronen des Vorderlappens oder durch Veränderungen der Neurotransmitter in den betroffenen Arealen verursacht sind.

IFN verstärkt möglicherweise die neuronale Aktivität und hat opiatähnliche Wirkungen.

In einem Mäuseversuch konnte gezeigt werden, daß das humane α -Interferon (jedoch nicht beta- oder gamma-IFN) nach intracerebraler Injektion an Opiatrezeptoren bindet und eine potente endorphinähnliche Opiatwirkung zeigt. Die Mäuse zeigten anschließend Analgesie, Fehlen spontaner Bewegungen und Katalepsiesymptome. Durch Opiatantagonisten waren diese Symptome verhütbar oder reversibel.

Diese Versuche zeigen einen Regelkreis zwischen Immun- und neuroendokrinem System, durch den einige der beschriebenen Nebenwirkungen verursacht sein könnten. (19,181,219)

Periphere Nervenstörungen unter IFN sind bisher nur bei Tumorpatienten, die zusätzlich mit Vinkaalkaloiden behandelt wurden, beschrieben. Als pathophysiologisches Substrat konnte in diesen Fällen eine milde sensomotorische Neuropathie gefunden werden. (181)

Einer der Patienten aus Gruppe 2 ("J.J.") klagte in der späten Therapiephase über kurzzeitige Parästhesien in den Händen. Solche Symptome hatte der Patient zuvor nie erlebt. So ist nun festzustellen, daß es eventuell auch in Kombination mit Immunsuppressiva unter "low-dose-IFN" zu peripheren Nervenstörungen von geringer Ausprägung kommen kann.

4.5.2.6. Gewichtsverlust:

Der immer wieder beschriebene Gewichtsverlust unter IFN-Langzeittherapie scheint nur im Zusammenhang mit stärkeren gastrointestinalen, neurologischen und grippeähnlichen Nebenwirkungen in Form einer Anorexie vorzukommen. (69,158,181)

Im Therapiezeitraum von 16 Wochen konnte bei keinem der Patienten ein Gewichtsverlust beobachtet werden.

4.5.2.7. Haarverlust

Unter längerdauernder IFN-Therapie (> 4 Monate) wird häufig die Entstehung einer leichten Alopezie beschrieben. (69,158,181)

Bei keinem unserer Patienten wurde ein Haarverlust beobachtet.

4.5.2.8. Hämatologische Veränderungen:

Bei allen bisher durchgeführten IFN-Studien nach Nierentransplantationen wurde von Leuko- und Thrombozytopenien berichtet. Zu berücksichtigen ist, daß die Patienten aus diesen Studien alle noch nach der konventionellen Immunsuppression mit Azathioprin behandelt wurden. (47,102,127,244,245)

Als Zytostatikum wirkt Azathioprin ebenfalls knochenmarkssupprimierend. Es zeigte sich jedoch, daß die Leukozytopenien unter IFN ebenfalls eine immunsupprimierende Wirkung haben, so daß insgesamt weniger Azathioprin verabreicht werden muß, ohne daß dies eine negative Wirkung auf die Transplantatfunktion hat. (244)

In der jetzt durchgeführten Studie wurden alle Patienten mit CS und Prednisolon behandelt und lediglich 8 der IFN-Patienten und 4 der Placebopatienten erhielten in den ersten 10 Tagen n.T. Azathioprin in schnell ausschleichender Dosierung, um in der ersten Phase n.T. CS einzusparen und damit dessen Nephrotoxizität in hoher Dosierung zu vermeiden. Unter diesem immunsuppressiven Schema und mit der gewählten IFN-Dosierung von 3 bzw. 6 Mio. IU pro Injektion konnte nur ein mäßiger Effekt auf die hämatologische Zellbildung beobachtet werden.

Die Wirkung von IFN auf die Leukozyten scheint vor allem auf einem Block der Leukozytenausschüttung zu Therapiebeginn zu beruhen, was klinisch auch dadurch gezeigt werden kann, daß IFN-induzierte Leukopenien in allen Fällen nach Absetzen des auslösenden Medikaments rasch reversibel sind. (61,181)

Der Vergleich der Thrombozytenwerte in den unterschiedlichen Therapiegruppen zeigt keinen nachweisbaren Effekt von IFN.

In einer anderen Form wirkt IFN auf die roten Blutzellen. So kommt es besonders unter längerfristiger IFN-Therapie zu einer echten Proliferationshemmung der Erythropoese. Die Besserung einer IFN-induzierten Anämie kann somit Wochen und Monate dauern. Auch experimentell konnte eine Proliferationshemmung der Erythropoese durch α -Interferone nachgewiesen werden. (27,61,161)

In unserer Studie zeigte sich ein leichter Interferon-Effekt: während bei den Placebopatienten der Hb-Wert innerhalb des Beobachtungszeitraums stark anstieg, konnte dies unter IFN-Therapie (bei vergleichbarer Nierenfunktion) nicht im selben Ausmaß beobachtet werden und zwar unter 6 Mio. IU IFN noch weniger als unter 3 Mio. IU IFN/ Injektion.

Bei zwei Patienten aus Gruppe 1 (E.F. + A.W.) wurde wegen einer Thrombo- bzw. Leukozytopenie kurzfristig die Therapie unterbrochen. Danach stiegen die entsprechenden Zellzahlen schnell wieder an.

Diese Erfahrung zeigt, daß IFN auch unter der gewählten niedrigen Dosierung in Kombination mit CS unter bestimmten Bedingungen ebenso suppressiv auf die Leukozyten- und Thrombozytenzahl wirken kann.

Insgesamt ist jedoch festzustellen, daß der Einfluß von Interferon, insbesondere auch in der höheren Dosierung von 6 Mio. IU, auf das Blutbild gering war und in keinem Fall ein signifikanter Effekt nachgewiesen werden konnte. Die hämatologische und knochenmarkssuppressive Wirkung von IFN stellte also unter der hier gewählten Dosis und Immunsuppression keinen limitierenden Effekt dar.

4.5.2.9. Nephrotoxizität:

Neugeborene Mäuse entwickelten unter relativ hoher IFN-Therapie (10^6 IU) eine progressive Immunkomplexglomerulonephritis mit schwerer Proteinurie. Die Immunfluoreszenz-Histologie dieser Nieren zeigte granuläre Immunglobulin- und C₃-Ablagerungen entlang der glomerulären Basalmembran. Die Veränderungen konnten allerdings nur beobachtet werden, wenn den Mäusen das IFN von der ersten Lebenswoche an injiziert wurde; wurde in einer späteren Lebensphase mit der Therapie begonnen, blieben die Mäuse gesund. (78,96,150)

Diese Beobachtung wird ergänzt durch den Bericht über eine Patientin, die wegen eines Mycosis-fungoides-Leidens hochdosiert mit IFN- α_2 (100 Mio. IU 3mal/Woche) behandelt wurde. Das T-Zell-Lymphom zeigte in der 3. Therapiewoche eine Regression, doch konnten bei der Patientin zur selben Zeit eine Proteinurie mit einem Abfall des Gesamteiweiß im Serum auf 2 g% und ein Kreatininanstieg nachgewiesen werden. Die vorgenommene Nierenbiopsie zeigte in der Histologie die Zeichen einer "minimal-change-Nephropathie" (Nekrose der proximalen Tubuluszellen, Zellinfiltrationen, akute interstitielle Nephritis, lokale Degenerationen und tubuläre Erweiterungen). Es konnten jedoch keine Immunkomplexablagerungen auf der Basalmembran nachgewiesen werden. Nach Absetzen von IFN waren diese Veränderungen wieder reversibel. (8)

Weitere Einzelberichte über reversible Proteinurien unter hochdosierter IFN-Therapie liegen vor. (215)

Nach diesen Erfahrungen muß davon ausgegangen werden, daß IFN eine potente direkt oder indirekt nephrotoxische Wirkung hat.

S.D. Averbuch vermutet, daß sich die Nephropathie auf dem Boden einer veränderten T-Zellfunktion entwickeln kann, ohne daß bisher genauere Mechanismen bekannt sind. (8)

Bei IFN-Therapiestudien mit Krebspatienten war das häufigste renale Problem (bei 15-20% der Patienten) eine leichte Proteinurie (meist unter 1g/Tag). (181)

In unserer Studie zeigte das Monitoring der Nierenfunktion, das bei Nierentransplantierten selbstverständlich sehr engmaschig durchgeführt wird, keinerlei Veränderungen unter IFN-Therapie, die Hinweise auf eine Glomerulonephritis oder akute interstitielle Nephritis geliefert hätten. Die durchschnittlichen Nierenfunktionswerte (Kreatinin) unterschieden sich in den drei Behandlungsgruppen nicht, die Proteinuriewerte zeigten keine signifikanten Differenzen.

4.5.2.10.Hepatotoxizität:

Reversible Transaminasenerhöhungen unter hochdosierter IFN-Therapie sind vereinzelt erwähnt worden. Auch im Mäuseexperiment von Gresser konnten fokale zelluläre Lebernekrosen nachgewiesen werden.(8,69,78)

Andererseits wird Interferon zur Behandlung der chronisch aktiven Hepatitis eingesetzt und das durchaus mit guten Ergebnissen.(69,152,163)

In IFN-Studien mit Krebspatienten wurden unter hoher Dosis bei bis zu 80 % der Patienten Transaminasenerhöhungen festgestellt. Dabei korrelierten GOT- und GPT-Erhöhungen, ohne daß für die Enzymerhöhung in Biopsien ein pathologischer Anhaltspunkt gefunden werden konnte.(181)

In unserer Studie konnten keine Hinweise auf eine hepatotoxische Wirkung von IFN in niedriger Dosierung gewonnen werden. Die etwas höheren GOT-Werte in Gruppe 2 haben keine Signifikanz.

4.5.2.11.Wirkungen auf das endokrine System

Bei den Elektrolyten zeigten sich im Durchschnitt keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen, auch wurden keine auffälligen Abweichungen von Einzelwerten beobachtet.

4.5.2.12.Veränderungen der Lymphozytensubpopulationen:

Mit den Veränderungen von NK-Zellaktivitätserhöhung und OKT4/8-Umkehr imitiert exogen zugeführtes IFN die Veränderungen, die unter einer Virusinfektion auftreten.

Diese Beobachtungen sind ein Hinweis, daß IFN- α_2 möglicherweise in immunologische Regelmechanismen eingreift, die auch im Verlauf einer CMV-Infektion aktiviert werden.

(Quelle: U. Dendorfer, Institut für Experimentelle Chirurgie der LMU-München, Manuskript in Vorbereitung)

Abschließend kann zu den IFN-Nebenwirkungen festgestellt werden:

- 1.) Die gesicherten IFN-Nebenwirkungen, die in Gruppe 1 nur vorübergehend auftraten, beeinträchtigten die Patienten nicht so stark, daß sie zu einem Abbruch der Therapie geführt hätten.
- 2.) Die beiden ernsthaften Zwischenfälle, die in Gruppe 1 auftraten (Krampfanfälle und Angina-pectoris), sind wegen ihrem fraglichen Zusammenhang mit der IFN-Therapie besonders hervorzuheben.
- 3.) Die Nebenwirkungen, die in Gruppe 2 (6×10^6 IU IFN) auftraten, waren so gravierend, daß sie den Patienten teilweise nicht zugemutet werden konnten.
 Es wäre allerdings interessant zu untersuchen, ob die Verlegung des Injektionszeitpunkts in die Abendstunden und eine konsequente Prophylaxe mit Paracetamol zu jeder Injektion - besonders am Anfang der Therapie - zu einer besseren Verträglichkeit führen können. Die Erfahrungen, die wir damit zum Schluß der Studie gemacht haben, waren ermutigend.
 Eine bessere Verträglichkeit wäre auch insofern von Bedeutung, als gezeigt werden konnte, daß die höhere der beiden Dosierungen einen besseren Schutz gegenüber CMV-Infektionen bietet und keine deutliche Leukozyten- und Thrombozytensuppression bewirkt.
- 4.) Da die Nebenwirkungen rekombinanter und natürlicher Interferone ähnlich sind, sind diese nicht durch den Reinheitsgrad des verwendeten Interferons zu erklären, sondern durch einen intrinsischen Effekt des IFN-Moleküls selbst, der auch die biologische Wirksamkeit von IFN bedingt.

Nur durch weitere Studien und größere Erfahrungen mit IFN wird die Möglichkeit bestehen, das komplexe Wirkungsspektrum von IFN auch in niedriger Dosierung zu verstehen.

4.5.3. Abstoßungskrisen unter IFN- α

Das überraschendste Ergebnis der bisher bei Nierentransplantierten durchgeführten IFN-Studien zeigt die Studie von Kramer mit hochdosiertem rekombinanten IFN (127).

Die hohe Rate steroidresistenter Abstoßungskrisen stellte den weiteren Einsatz von IFN bei Nierentransplantierten in Frage. Die Abstoßungskrisen wurden auf die Fähigkeit von IFN, die HLA-Antigen- und die Fc-gamma-Rezeptorexpression reversibel zu verstärken, zurückgeführt (nachgewiesen durch in-vitro- und Mäuseversuche), wobei IFN- α und - β besonders die HLA-Antigene A und B vermehrt zur Expression bringen. (13,32,33,64,67,124,135,174,175)

Mit Dosierungen von 50-100 x 10⁶ IU IFN- α konnte dieser Effekt auch bei Krebspatienten gezeigt werden. (186)

IFN vermag also in hoher Dosierung neben der leukopenischen Wirkung (die ja einen immunsuppressiven Effekt hat) gleichzeitig solche Mechanismen zu aktivieren, die immunstimulierend wirken und Abstoßungskrisen hervorrufen können. (52,100,128)

Dies zeigt beispielhaft die dosisabhängige doppel-seitige Wirkung von IFN im Immunsystem.

Andererseits hat die genannte immunstimulierende Wirkung von IFN das Interesse für seinen Einsatz bei bestimmten Krebstherapien geweckt.

Außerdem kann durch IFN z.B. die Ausbildung einer Immunität gegenüber Vaccineviren gefördert werden. So könnte IFN in der Impfmedizin evtl. von Interesse werden. (204)

In unserer Studie traten unter IFN-Therapie keine gehäuften Abstoßungskrisen auf und alle aufgetretenen Abstoßungskrisen (Gruppe1:2, Gruppe2:1) sprachen prompt auf hochdosiertes Methylprednisolon an.

Auch die Untersuchung der Lymphozytensubpopulationen gab keine Anhaltspunkte für IFN-induzierte Abstoßungskrisen

5. ZUSAMMENFASSUNG

In einer doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Studie wurde untersucht, ob es möglich ist bei frisch Nierentransplantierten durch prophylaktische Gabe von rekombinanten α_1 -Interferon Virusinfektionen (im speziellen CMV-Infektionen), die in den ersten 4 Monaten nach Transplantation gehäuft auftreten, in ihrer Häufigkeit zu verringern oder deren Verlauf abzuschwächen.

Weiteres Ziel der Studie war die Registrierung der besonderen Nebenwirkungen von Interferon unter der neuen Immunsuppression mit Ciclosporin.

Die Testmedikation wurde in 3 Dosierungsbereichen (0/3/6 Mio. Einheiten pro Injektion, 3x pro Woche) über einen Zeitraum von 16 Wochen unmittelbar anschließend an die Transplantation an 18 Patienten (je D.-Gruppe: 5/7/6 Patienten) erprobt.

Der Krankheitsverlauf der Patienten wurde laufend durch klinische, klinisch-chemische, hämatologische, serologische und bakteriologische Untersuchungen sowie durch Virusisolierungen und Untersuchungen der Veränderungen von Lymphozytensubpopulationen in Feinnadelaspirationsbiopsien und im Differentialblutbild kontrolliert.

Während des Beobachtungszeitraums (16 Wochen) erkrankten insgesamt 5 Patienten an einer CMV-Infektion (3 Patienten aus der Placebogruppe, 2 Patienten aus der mittleren Dosierungsgruppe); bei einer Patientin aus der mittleren Dosierungsgruppe kam es dabei bedingt durch eine pulmonale Superinfektion mit *Pneumocystis carinii* zu einem lebensbedrohlichen schweren Krankheitsbild.

Bei den anderen Patienten zeigte der Krankheitsverlauf keine bis mäßige CMV-infektionsspezifische Symptome.

In der Patientengruppe mit höherer IFN-Dosierung (6 Mio. IU 3x pro Woche) trat keine einzige CMV-Infektion auf, allerdings litten diese Patienten zum Teil sehr schwer unter Interferon-bedingten Nebenwirkungen.

In dieser Gruppe traten gehäuft heftige Fieberreaktionen verbunden mit Schweißausbrüchen, Schüttelfrost und Tachykardien unmittelbar nach der Interferonverabreichung auf. Weiter kam es zu oft heftigen Kopfschmerzen, zu gastrointestinalen Beschwerden, Gelenkschmerzen und Müdigkeit, aber auch kardiotoxische Wirkungen und Sensibilitätsstörungen konnten in Zusammenhang mit den Interferoninjektionen beobachtet werden.

Laborchemisch und hämatologisch zeigten sich nur geringe bis mäßige Veränderungen durch Interferon.

In der Gruppe der höheren IFN-Dosierung mußte in 2 Fällen die Testtherapie aufgrund aufgetretener Nebenwirkungen, die eindeutig auf diese Medikation zurückzuführen waren, abgebrochen werden.

Eine verbesserte Verträglichkeit des α -Interferons ist von zeitlichen Veränderungen der Dosierung (bessere Verträglichkeit durch abendliche Injektion) und zusätzlicher Gabe von Paracetamol zu erwarten.

Abschließend ist zu bemerken, daß die Gabe von höher dosiertem Interferon (6 Mio. IU, 3mal/Woche) auf die Inzidenz von CMV-Infektionen zwar eine gute Wirksamkeit zeigte, jedoch wegen der häufigeren und oft heftigen subjektiven Nebenwirkungen nur mit zusätzlichen Maßnahmen (z.B. Paracetamol) zu vertreten ist.

In der niedrigeren Dosierungsgruppe traten Nebenwirkungen weit seltener und weniger heftig auf, doch zeigte diese Dosierung auch keinen Effekt auf Inzidenz und Verlauf von CMV-Infektionen.

Wir konnten in der jetzigen Studie keine erhöhte Inzidenz von reversiblen Abstoßungskrisen und keine einzige irreversible Abstoßung unter IFN-Therapie beobachten. Dennoch sei bemerkt, daß die Diskussion um IFN-induzierte Transplantatabstoßungen weiter kontrovers ist.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abb J, Abb H, Deinhardt F (1983): Phenotype of human alpha-interferon producing leukocytes identified by monoclonal antibodies. Clin Exp Immunol 52:179-184
2. Abb J, Abb H, Deinhardt F (1984): Relationship between natural killer (NK) cells and interferon (IFN) alpha-producing cells in human peripheral blood. Studies with a monoclonal antibody with specificity for human natural killer cells. Immunobiol 167:359-364
3. Abrams PG, McClamrock E, Foon KA (1985): Evening administration of alpha interferon. N Engl J Med 312:443-444
4. Ackerman SK (1984): Interferon fever - absence of human leukocytic pyrogen responses to recombinant alpha interferon. J Leukocyte Biol 36:17-25
5. Albrecht T, Li J-L, Speelman D, Ball R, Nokta M, Fons M, Lee CH, Steinsland O, Thompson WC, Carney DH (1984): Cellular responses to human cytomegalovirus infection. Birth Defects 20:21-34
6. Alford CA, Britt WJ (1985): Cytomegalovirus. In: Fields BN et al. (eds) Virology. Raven Press, New York.
7. Andrus CH, Betts RF, May AG, Freeman RB (1979): Cytomegalovirus infection blocks the beneficial effect of pretransplant blood transfusion on renal allograft survival. Transplantation 28:451-456
8. Averbuch SD, Austin HA, Sherwin SA, Antonovych T, Bunn PA, Longo DL (1984): Acute interstitial nephritis with the nephrotic syndrome following recombinant leukocyte A interferon therapy for mycosis fungoides. N Engl J Med 310:32-35
9. Balfour HH (1979): Cytomegalovirus - the troll of transplantation. Arch Intern Med 139:279-280
10. Balfour HH, Bean B, Mitchell CD, Sachs GW, Boen JR, Edelman CK (1982): Acyclovir in immunocompromised patients with cytomegalovirus disease. A controlled trial at one institution. Am J Med 73(1A):241-248
11. Balfour HH, Slade MS, Kalis JM, Howard RJ, Simmons RL, Najarian JS (1977): Viral infections in renal transplant donors and their recipients: a prospective study. Surgery 81:487-492

12. Balfour HH, Welo PK, Sachs GW (1985):
Cytomegalovirus vaccine trial in 400 renal
transplant candidates. *Transplant Proc* 17:81-83
13. Basham T, Smith W, Lanier L, Morhenn V, Merigan T
(1984): Regulation of expression of class II
major histocompatibility antigens on human
peripheral blood monocytes and Langerhans cells
by interferon. *Hum Immunol* 10:83-93
14. Beck OE (1981): Distribution of virus antibody
activity among human IgG subclasses. *Clin Exp
Immunol* 43:626-632
15. Beelen DW, Neumann MC, Mahmoud HK, Henneberg K,
Thraenhart O, Schaefer UW (1985): CMV-
Hyperimmunglobuline und CMV-getestete
Blutprodukte - eine Pilotstudie bei Knochenmarks-
transplantatempfängern. *Immun Infekt* 13:229-232
16. Bell JD, Bohannon LL, Metha BR, Ramsey KM, Pollard
RB (1985): Virologic and immunologic studies in
recombinant interferon-alpha (rIFN) treated renal
transplant recipients (RTR). *Kidney Int* 27:337
17. Betts RF (1979): Cytomegalovirus vaccine in renal
transplants. *Ann Intern Med* 91:780-782
18. Betts RF, Freeman RB, Douglas RG, Talley TE
(1977): Clinical manifestations of renal
allograft derived primary cytomegalovirus
infection. *Am J Dis Child* 131:759-763
19. Blalock JE, Smith EM (1981): Human leukocyte
interferon (HuIFN-alpha): potent endorphin-like
opioid activity. *Biochem Biophys Res Comm*
101:472-478
20. Bocci V, Di Francesco P, Pacini A, Pessina GP,
Rossi GB, Sorrentino V (1983): Renal metabolism
of homologous serum interferon. *Antiviral Res*
3:53-58
21. Bone D, Wyllie R, Anderson N, Williams GM (1973):
Cytomegalovirus infections in human renal
transplants. *Surg Forum* 24:223-235
22. Bonkowsky HL, Lee RL, Klatskin G (1975): Acute
granulomatous hepatitis. Occurrence in cytomegalo-
virus mononucleosis. *JAMA* 233:1284-1288
23. Borden EC, Hawkins MJ (1980): Interferons for
human neoplastic and viral diseases. *Compr Ther*
6(10):6-15
24. Borel JF (1982): The history auf Cyclosporin A and
its significance. In: White DJG (ed): *Cylosporin
A*. Elsevier Biomedical Press, Amsterdam, New-
York, Oxford
25. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stähelin H (1976):
Biological effects of cyclosporin A: a new
antilymphocytic agent. *Agents Actions* 6:468-475

26. Brando B, Civati G, Busnach G, Broggi ML, Belli LS, Seveso M, Brunati C, Minetti L (1985): Clinical and immunological features of cytomegalovirus infection in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplant Proc* 17:2683-2685
27. Broxmeyer HE, Lu L, Platzter E, Feit C, Juliano L, Rubin BY (1983): Comparative analysis of the influence of human gamma, alpha and beta interferons on human multipotential (CFU-GEMM), erythroid (BFU-E) and granulocyte-macrophage (CFU-GM) progenitor cells. *J Immunol* 131:1300-1305
28. Bruggeman CA, Meijer H, Bosman F, Boven CPA van (1985): Biology of rat cytomegalovirus infection. *Intervirology* 24:1-9
29. Bruggeman CA, Schellekens H, Grauls G, Debie WMH, Boven CPA van (1983): Rat cytomegalovirus: induction of and sensitivity to interferon. *Antiviral Res* 3:315-324
30. Bundesminister für Forschung und Technologie (1981): Interferon: Eigenschaften, Gewinnung, Wirkung.
31. Bunjes D, Hardt C, Röllinghoff M, Wagner H (1981): Cyclosporin A mediates immunosuppression of primary cytotoxic T cell responses by impairing the release of interleukin 1 and interleukin 2. *Eur J Immunol* 11:657-661
32. Burrone OR, Milstein C (1982): Control of HLA-A,B,C synthesis and expression in interferon-treated cells. *EMBO J* 1:345-349
33. Burrone OR, Milstein C (1982): The effect of interferon on the expression of human cell-surface antigens. *Philos Trans R Soc Lond (Biol)* 299:133-135
34. Canadian Multicentre Transplant Study Group (1983): A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 309:809-815
35. Cantell K (1983): The drop and the ocean: thoughts about interferons in 1983. In: Kishida T (ed): *Proceedings of the international symposium on the interferons*. Kyoto, Japan
36. Cappel R, Hestermans O, Toussaint C, Vereerstraeten P, Beers D van, DeBraekeleer J, Schoutens E (1978): Cytomegalovirus infection and graft survival in renal graft recipients. *Arch Virol* 56:149-156

37. Cardella CJ, Vas S, Young E, Harding M (1985): Cytomegalovirus infection in renal transplant patients. *Transplant Proc* 17:1959-1960
38. Carney WP, Hirsch MS (1981): Mechanisms of immunosuppression in cytomegalovirus mononucleosis. II. Virus monocyte interactions. *J Infect Dis* 144:47-54
39. Carney WP, Iacoviello V, Hirsch MS (1983): Functional properties of T lymphocytes and their subsets in cytomegalovirus mononucleosis. *J Immunol* 130:390-393
40. Carson S, Chatterjee SN (1978): Cytomegalovirus retinitis: two cases occurring after renal transplantation. *Ann Opht* 10:275-279
41. Castro LA, Gokel JM, Thoenes G, Frösner G, Land W, Hillebrand G, Gurland HJ (1982): Renal changes in cytomegalovirus infection. *Proc EDTA* 19:500-504
42. Castro LA, Land W, Schleibner S, Hillebrand G, Habersetzer R (1982): Inzidenz und klinische Bedeutung der Cytomegalievirus (CMV)-Infektion unter Cyclosporin-Therapie. In: Kornhuber B (Hrsg): *Patient - Infektion - Immunglobulin*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New-York, Tokyo
43. Castro LA, Schleibner S, Hillebrand G, Land W (1985): Zytomegalievirusinfektion nach Nierentransplantation - die Bedeutung der primären Infektion. *Immun Infekt* 13:210-214
44. Cetus Corporation (1984): Information to cytomegalovirus indirect hemagglutination assay (CETUSTM CMV IHA). Cetus Corporation, Emeryville CA, USA
45. Charpentier B, Espinosa O, Martin B, Fries D (1985): T cell immunity against cytomegalovirus modifies self-major histocompatibility complex antigens in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 17:161-162
46. Charpentier B, Fries D, Lang P, Martin B, Raguin G, Prutchansky A (1983): Natural killer activity during cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 15:384-386
47. Cheeseman SH, Rubin RH, Stewart JA, Tolckoff-Rubin NE, Cosimi AB, Cantell K, Gilbert J, Winkle S, Herrin JT, Black PH, Russell PS, Hirsch MS (1979): Controlled clinical trial of prophylactic human-leukocyte interferon in renal transplantation. *N Engl J Med* 300:1345-1349

48. Ch'ien LT, Cannon NJ, Whitley RJ, Diethelm AG, Dismukes WE, Scott CW, Buchanan RA, Alford CA (1974): Effect of adenine arabinoside on cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 130:32-39
49. Colacino JM, Lopez C (1983): Efficacy and selectivity of some nucleoside analogs as anti-human cytomegalovirus agents. *Antimicrobial agents and chemother* 24:506-508
50. Condie RM, Hall BL, Howard RJ, Fryd D, Simmons RL, Najarian JS (1979): Treatment of life-threatening infections in renal transplant recipients with high-dose intravenous human IgG. *Transplant Proc* 11:66-68
51. Converse PJ, Hess AD, Tutschka PJ, Santos GW (1983): In vitro effects of cyclosporine on lymphocyte responses to cytomegalovirus. *Transplant Proc* 15:2923-2926
52. Craighead JE (1969): Immunologic response to Cytomegalovirus infection in renal allograft recipients. *Am J Epidemiol* 90:506-513
53. De Maeyer E. De Maeyer-Guignard J (1981/1982): Effect of interferon on cell-mediated immunity. *Tex Rep Biol Med* 41:420-426
54. Dickson D (1982): Death halt interferon trials in France. *Science* 218:772
55. Dinarello CA u.a. (1984): Mechanisms of fever induced by recombinant human IFN. *J Clin Invest* 74:906-917
56. Dore-Duffy P, Perry W, Kuo HH (1983): Interferon-mediated inhibition of prostaglandin synthesis in human mononuclear leukocytes. *Cell Immunol* 79:232-239
57. Dummer JS, Hardy A, Poorsattar A, Ho M (1983): Early infections in kidney, heart, and liver transplant recipients on cyclosporine. *Transplantation* 36:259-267
58. Dworsky M, Pass RF, Stagno S, Whitley RJ (1984): Therapeutic approaches to the control of cytomegalovirus infections. *Birth Defects* 20:345-352
59. Edwards BS, Hawkins MJ, Borden EC (1984): Comparative in vivo and in vitro activation of human natural killer cells by two recombinant alpha-interferons differing in antiviral activity. *Cancer Res* 44:3135-3139
60. Edwards BS, Meritt JA, Fuhlbrigge RC, Borden EC (1985): Low doses of interferon alpha result in more effective clinical natural killer cell activation. *J Clin Invest* 75:1908-1913

61. Ernststoff MS, Kirkwood JM (1984): Changes in the bone marrow of cancer patients treated with recombinant interferon alpha-2. *Am J Med* 76:593-596
62. Es A van, Baldwin WM, Oljans PJ, Tanke HJ, Ploem JS, Es LA van (1984): Expression of HLA-Dr on T lymphocytes following renal transplantation, and association with graft-rejection episodes and cytomegalovirus infection. *Transplantation* 37:65-69
63. Evans DB, Wales MB, Millard PR, Herbertson BM (1986): Hepatic dysfunction associated with renal transplantation. *Lancet* 2:929-934
64. Fellous M, Kamoun M, Gresser I, Bono R (1979): Enhanced expression of HLA antigens and β_2 -microglobulin on interferon-treated human lymphoid cells. *Eur J Immunol* 9:446-449
65. Fiala M, Chow AW, Miyasaki K, Guze LB (1974): Susceptibility of herpesviruses to three nucleoside analogues and their combinations and enhancement of the antiviral effect at acid pH. *J Infect Dis* 129:82-85
66. Fiala M, Payne JE, Berne TV, Moore TC, Henle W; Montgomerie JZ, Chatterjee SN, Guze LB (1975) Epidemiology of cytomegalovirus infection after transplantation and immunosuppression. *J Infect Dis* 132:421-433
67. Fridman WH, Gresser I, Bandu MT, Aguet M, Neauport-Sautes C (1980): Interferon enhances the expression of Fc-gamma receptors. *J Immunol* 124:2436-2441
68. Fryd DS, Peterson PK, Ferguson RM, Simmons RL, Balfour HH, Najarian JS (1980): Cytomegalovirus as a risk factor in renal transplantation. *Transplantation* 30:436-439
69. Galasso GJ (1983): Interferon. In: Kishida T (ed): *Proceedings of the international symposium on interferons*. Kyoto, Japan
70. Garnett HM (1982): Isolation of human cytomegalovirus from peripheral blood T cells of renal transplant patients. *J Lab Clin Med* 99:92-97
71. Geder L, Lausch R, O'Neill F, Rapp F (1976): Oncogenic transformation of human embryo lung cells by human Cytomegalovirus. *Science* 192:1134-1137
72. Gisler RH, Lindahl P, Gresser I (1974): Effects of interferon on antibody synthesis in vitro. *J Immunol* 113:438-444

73. Glasgow LA, Hanshaw JB, Merigan TC, Petralli JK (1967): Interferon and cytomegalovirus in vivo and in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 125:843-849
74. Glazer JP, Friedman HM, Grossman RA, Starr SE, Barker CF, Perloff LJ, Huang E-S, Plotkin SA (1979): Live cytomegalovirus vaccination of renal transplant candidates. *Ann Intern Med* 91:676-683
75. Glenn J (1981): Cytomegalovirus infections following renal transplantation. *Rev Infect Dis* 3:1151-1178
76. Goeddel DV, Yelverton E, Ullrich A, Heyneker HL, Miozzari G, Holmes W, Seeburg PH, Dull T, May L, Stebbing N, Crea R, Maeda S, McCandliss R, Sloma A, Tabor JM, Gross M, Familletti PC, Pestka S (1980): Human leukocyte interferon produced by *E. coli* is biologically active. *Nature* 287:411-416
77. Gresser I (1984): Role of interferon in resistance to viral infection in vivo. In: Vilcek J, De Maeyer E(eds): *Interferon, volume 2: Interferon and the immune system*. Elsevier Science Publishers B.V.
78. Gresser I, Maury C, Tovey M, Morel-Maroger L, Pontillon F (1976): Progressive glomerulonephritis in mice treated with interferon preparations at birth. *Nature* 263:420-422
79. Grundy JE, Reid MF (1985): The effect of primary and secondary infection with cytomegalovirus on the host response to alloantigens. *Transplant Proc* 17:592-594
80. Gross R (1987): Cyclosporine: eine Zwischenbilanz. *Dt Arztebl* 84:873-875
81. Günther K (1986): Cyclosporin in Kombination mit kleinen Dosen Methylprednisolon als immunsuppressive Basistherapie nach Nierentransplantation. Dissertation, Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, München
82. Gui XE, Atchison RW, Ho M (1983): The effects of cyclosporine on viruses. *Transplant Proc* 15:2917-2922
83. Gui XE, Rinaldo CR, Ho M (1983): Natural killer cell activity in renal transplant recipients receiving cyclosporine. *Infect Immun* 41:965-970
84. Guillou PJ, Hegarty JH, Ramsden CW, Davison AM, Will EJ, Giles GR (1982): Changes in human natural killer cell activity early and late after renal transplantation using conventional immunosuppression. *Transplantation* 33:414-421

85. Guillou PJ, Hegarty JH, Ramsden CW, Giles GR (1984): The response to interferon of NK and K cells from conventionally immunosuppressed and cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 38:130-136
86. Guillou PJ, Ramsden CW, Hegarty JH (1982): The effects of cyclosporin A on the generation of natural killer cells in vitro. *Br J Surg* 69:286
87. Guttman RD (1984): Current issues of immunologic test monitoring transplant patients for infection. *Transplant Proc* 16:1109-1110
88. Häyry P, Willebrand E von (1981): Practical guide lines for fine needle aspiration biopsy of human renal allograft. *Ann Clin Res* 13:288-306
89. Harmon JB, Sibley RK, Peterson P, Ferguson R (1982): Cytomegalovirus viremia and renal allograft morphology: are there distinct pathologic features? *Lab Invest* 46:35A
90. Harris KR, Saeed AA, Digard NJ, Gosling DC, Leppington LT, Slapak M (1984): A comparison of serologically defined viral infection rates (cytomegalovirus, herpes simplex, and herpes virus varicellae) posttransplant in patients on azathioprine and cyclosporine. *Transplant Proc* 16:1311-1312
91. Harris KR, Saeed AA, Digard NJ, Whiteford K, Geoghegan TA, Lee HA, Slapak M (1984): Cytomegalovirus titers in kidney transplant donor and recipient: influence of cyclosporine-A. *Transplant Proc* 16:31-33
92. Henney CS, Kuribayashi K, Kern DE, Gillis S (1981): Interleukin-2 augments natural killer cell activity. *Nature* 291:335-338
93. Herberman RB, Ortaldo JR, Bonnard GD (1979): Augmentation by interferon of human natural and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. *Nature* 277:221-223
94. Herberman RB, Ortaldo JR, Mantovani A, Hobbs DS, Kung H-F, Pestka S (1982): Effect of human recombinant interferon on cytotoxic activity of natural killer (NK) cells and monocytes. *Cell Immunol* 67:160-167
95. Herberman RB, Ortaldo JR, Rubinstein M, Pestka S (1981): Augmentation of natural and antibody dependent cell-mediated cytotoxicity by pure human leukocyte interferon. *J Clin Immunol* 1:149-153

96. Heremans H, Billiau A, Colombatti A, Hilgers J, De Somer P (1978): Interferon treatment of NZB mice: accelerated progression of autoimmune disease. *Infect Immun* 21:925-930
97. Hess AD, Tutschka PJ, Santos GW (1982): Effect of cyclosporin A on human lymphocyte responses in vitro. *J Immunol* 128:355-359
98. Hirsch MS (1984): Cytomegalovirus - leukocyte interactions. *Birth Defects* 20:161-173
99. Hirsch MS (1981/82): Use of interferon in cytomegalovirus infections in man. *Tex Rep Biol Med* 41:556-570
100. Hirsch MS, Ellis DA, Black PH, Monaco AP, Wood ML (1974): Immunosuppressive effects of an interferon preparation in vivo. *Transplantation* 17:234-236
101. Hirsch MS, Schooley RT (1985): Interferon trials in immunocompromised patients. In: Kirchner H, Schellekens H (eds): *The biology of the interferon system*. Elsevier Science Publishers B.V.
102. Hirsch MS, Schooley RT, Cosimi AB, Russell PS, Delmonico FL, Tolkoff-Rubin NE, Herrin JT, Cantell K, Farrell M-L, Rota TR, Rubin RH (1983): Effects of interferon-alpha on cytomegalovirus reactivation syndromes in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 308:1489-1493
103. Hirsch MS, Schooley RT, Rubin RH, Tolkoff-Rubin N, Cantell K (1982): Interferon in renal transplant recipients. In: Merigan TC, Friedman RM (eds): *Interferons*. Academic Press, New York, London, Paris, San Diego, San Francisco, Sao Paulo, Sydney, Tokyo, Toronto
104. Hirsch MS, Swartz MN (1980): Antiviral Agents (Part I and II). *N Engl J Med* 302:903-907; 949-953
105. Hirsch MS, Tolkoff-Rubin NE, Kelly AP, Rubin RH (1983): Pharmacokinetics of human and recombinant leukocyte interferon in patients with chronic renal failure who are undergoing hemodialysis. *J Infect Dis* 148:335
106. Ho M (1982): Human cytomegalovirus infections in immunosuppressed patients. In: Greenough WB, Merigan TC (eds): *Cytomegalovirus, biology and infection: current topics in infectious diseases*. Plenum, New York
107. Ho M (1982): Pathology of cytomegalovirus infection. In: Greenough WB, Merigan TC (eds): *Cytomegalovirus, biology and infection: current topics in infectious diseases*, Plenum, New York

108. Ho M, Dowling JN, Armstrong JA, Suwansirikul S, Wu B, Youngblood LA, Saslow A (1976): Factors contributing to the risk of cytomegalovirus infection in patients receiving renal transplant. *Yale J Biol Med* 49:17-26
109. Ho M, Suwansirikul S, Dowling JN, Youngblood LA, Armstrong JA (1975): The transplanted kidney as a source of cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 293:1109-1112
110. Hoffmann-La Roche AG (1987): Fachinformation Roferon-A3. Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen
111. Hofschneider PH, Obert H-J (1982): Stand klinischer Interferonstudien in der Bundesrepublik Deutschland. *Münch Med Wschr* 124:911-914
112. Holmes AR, Rasmussen L, Merigan TC (1978): Factors affecting the interferon sensitivity of human cytomegalovirus. *Intervirology* 9:48-55
113. Howard RJ, Balfour H (1979): Cell-mediated immunity to cytomegalovirus in mice and in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 11:75-78
114. Huang E-S, Roche JK (1978): Cytomegalovirus D.N.A. and adenocarcinoma of the colon: evidence for latent viral infection. *Lancet* 1: 957-960
115. Huddleston JR, Merigan TC, Oldstone MB (1979): Induction and kinetics of natural killer cells in humans following interferon therapy. *Nature* 282:417-419
116. Ijzermans JNM, de Bruin RWF, Schellekens H, Meide PHVD, Weimar W, Marquet RL (1985): Effects of low and high doses of interferon on renal graft survival in rats. *Transplant Proc* 17: 1409-1410
117. Ingimarsson S, Cantell K, Strander H (1979): Side effects of long-term treatment with human leukocyte interferon. *J Infect Dis* 140:560-563
118. Introna M, Allavena P, Spreafico F, Mantovani A (1981): Inhibition of human natural killer activity by cyclosporin A. *Transplantation* 31:113-116
119. Jacobs SL, Kelsey DK (1986): Antibodies in patients with hairy-cell leukemia receiving alpha-2b interferon. *N Engl J Med* 315:1418
120. Jahn G, Fleckenstein B (1984): Infektionen durch Cytomegalievirus - klassisch-virologische Grundlagen und molekularbiologische Perspektiven. In: Kornhuber B (Hrsg): Patient - Infektion - Immunglobulin. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, New York, Tokyo

121. Jesionek A, Kiolemenoglou B (1904): Über einen Befund von protozoenartigen Gebilden in den Organen eines hereditär-luetischen Fötus. Münch Med Wschr 51:1905-1907
122. Joklik WK (1985): Interferons. In: Fields BN et al. (eds): Virology. Raven Press, New York
123. Kalman VK, Klimpel GR (1983): Cyclosporin A inhibits the production of gamma interferon but does not inhibit production of virus-induced IFN alpha/beta. Cell Immunol 78:122-129
124. Kelley VE, Fiers W, Strom TB (1984): Cloned human interferon-gamma, but not interferon-beta or -alpha, induces expression of HLA-Dr determinants by fetal monocytes and myeloid leukemic cell lines. J Immunol 132:240-245
125. Klemola E (1973): Cytomegalovirus infection in previously healthy adults. Ann Intern Med 79:267-268
126. Kramer P, ten Kate FWJ, Bijnen AB, Jeekel J, Weimar W (1983): Preliminary observations on the effect of recombinant leukocyte A interferon in renal transplant recipients. In: Kishida T (ed): Proceedings of the international symposium on interferons. Kyoto, Japan
127. Kramer P, ten Kate FWJ, Bijnen AB, Jeekel J, Weimar W (1984): Recombinant leukocyte interferon A induces steroid-resistant acute vascular rejection episodes in renal transplant recipients. Lancet: 989-990
128. Kramer P, ten Kate FWJ, Bijnen AB, Jeekel J, Weimar W (1985): The pathology of interferon-induced renal allograft lesions. Transplant Proc 17:58-60
129. Kramer P, Weimar W (1984): Rationale for antiviral prophylaxis with interferon in kidney transplantation. Neth J Med 27:31-34
130. Krim M (1982/82): Prospects in interferon research. Tex Rep Biol Med 41:681-692
131. Land W, Castro LA, Günther K, Hammer C, Hillebrand C, Illner W-D, Schmeller N, Schneider B, Siebert W, Zink RA, Zöttlein H (1983): Cadaveric renal transplantation with cyclosporine: experiences with 148 patients at a single institution. Transplant Proc 15:2517-2522
132. Land W, Illner W-D, Zink RA, Castro LA (1983): Kombinierte Basis-Immunsuppression nach Nierentransplantation. Münch med Wschr 125:361-363

133. Levin MJ, Leary PL (1981): Inhibition of human herpesviruses by combinations of acyclovir and human leukocyte interferon. *Infect Immun* 32:995-999
134. Light JA, Burke DS (1979): Association of cytomegalovirus (CMV) infections with increased recipient mortality following transplantation. *Transplant Proc* 11:79-82
135. Lindahl P, Gresser I, Leary P, Tovey M (1976): Interferon treatment of mice: enhanced expression of histocompatibility antigens on lymphoid cell. *Proc Nat Acad Sci USA* 73:1284-1287
136. Lipinski M, Tursz T, Kreis H, Finale Y, Amiel J-L (1980): Dissociation of natural killer cell activity and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in kidney allograft recipients receiving high-dose immunosuppressive therapy. *Transplantation* 29:214-218
137. Lopez C, Simmons RL, Mauer SM, Najarian JS, Good RA, Gentry S (1974): Association of renal allograft rejection with virus infections. *Am J Med* 56:280-289
138. Luby JP, Burnett W, Hull AR, Ware AJ, Shorey JW, Peters PC (1974): Relationship between cytomegalovirus and hepatic function abnormalities in period after renal transplantation. *J Infect Dis* 129:511-518
139. Lucero MA, Magdalenat H, Fridman W, Pouillart P, Billardon C, Billiau A, Cantell K, Falcoff E (1981/1982): In vivo effect of alpha and beta human interferons on some immunological parameters. *Tex Rep Biol Med* 41:427-434
140. Maluish AE, Ortaldo JR, Conlon JC, Sherwin SA, Laevitt R, Strong DM, Weirnik P, Oldham RK, Herberman RB (1983): Depression of natural killer cytotoxicity after in vivo administration of recombinant leukocyte interferon. *J Immunol* 131:503-507
141. Mar E-C, Cheng Y-C, Huang E-S (1983): Effects of 9-(1,3-Dihydroxy-2-Propoxymethyl)guanine on human cytomegalovirus replication. *Antimicrobial and Chemother* 24:518-521
142. Marker SC, Howard RJ, Groth KE, Mastri AR, Simmons RL, Balfour HH (1980): A trial of vidarabine for cytomegalovirus infection in renal transplant patients. *Arch Intern Med* 140:1441-1444

143. Marker SC, Howard RJ, Simmons RL, Kalis JM, Connelly DP, Najarian JS, Balfour HH (1981): Cytomegalovirus infection: a quantitative prospective study of three hundred twenty consecutive renal transplants. *Surgery* 89:660-671
144. Mattson K, Niiranen A, Iivanainen M, Färkkilä M, Bergström I, Holsti LR, Kauppinen H-L, Cantell K (1982): Neurotoxicity of interferon. *Cancer Treatment Reports* 67:958-961
145. May AG, Betts RF, Freeman RB, Andrus CH (1978): An analysis of cytomegalovirus infection and HLA antigen matching on the outcome of renal transplantation. *Ann Surg* 187:110-117
146. McIntosh K (1985): Diagnostic virology. In Fields BN et al.(eds): *Virology*. Raven Press, New York
147. Meyers JD (1984): Prevention and treatment of cytomegalovirus infections with interferons and immune globulins. *Infection* 12:143-150
148. Meyers JD, McGuffin RW, Bryson YJ, Cantell K, Thomas ED (1982): Treatment of cytomegalovirus pneumonia after marrow transplant with combined vidarabine and human leukocyte interferon. *J Infect Dis* 146:80-84
149. Mogensen KE, Daubas P, Gresser I, Sereni D, Varet B (1981): Patient with circulating antibodies to alpha-interferon. *Lancet* 2:1227-1228
150. Morel-Maroger L, Slopper JC, Vinter J, Woodrow D, Gresser I (1978): An ultrastructural study of the development of nephritis in mice treated with interferon in the neonatal period. *Lab Invest* 39:513-522
151. Mourad G, Chong G, Pouliquen M, Ruiz G, Mandin J, Mion C (1984): Withdrawal of azathioprine and antilymphocyte globulins in kidney transplant recipients with cytomegalovirus. *Transplant Proc* 16:1313-1315
152. Müller R (1984): Die antivirale Behandlung der chronischen Hepatitis. *Internist* 25:728-734
153. Nagington J (1971): Cytomegalovirus antibody production in renal transplant patients. *J Hyg (Camb.)* 69:645-660
154. Najarian JS, Ferguson RM, Sutherland DER, Rynasiewicz JJ, Simmons RL (1983): A prospective trial of the efficacy of cyclosporine in renal transplantation at the university of Minnesota. *Transplant Proc* 15:438-441
155. Nankervis GA (1976): Cytomegalovirus infections in the blood recipient. *Yale J Biol Med* 49:13-15

156. Naraqi S, Jackson GG, Jonasson O, Yamashiroya HM (1977): Prospective study of prevalence, incidence, and source of herpesvirus infections in patients with renal allograft. *J Infect Dis* 136:531-540
157. Neild G, Southee T (1979): Cytomegalovirus infection and renal transplantation. *Lancet* 1:604
158. Oettgen HF, Krown SE (1986): Krebsbehandlung mit Interferon. *Deut Ärzteblatt* 27:2285-2288
159. Oldham RR (1983): Toxic effects of Interferon. *Science* 219:902
160. Ono Y, Kerman RH, Kahan BD (1982): Natural cell-mediated cytotoxicity an suppressor activity for natural cell-mediated cytotoxicity in long-term renal transplant patients. *Transplantation* 34:103-107
161. Ortega JA, Ma A, Shore NA, Dukes PP, Merigan TC (1979): Suppressive effect of interferon on erythroid cell proliferation. *Exp Hemat* 7:145-150
162. Ozawa T, Stewart JA (1979): Immune-complex glomerulonephritis associated with cytomegalovirus infection. *Am J Clin Pathol* 72:103-107
163. Pape GR, Hadam MR, Eisenburg J, Riethmüller G (1981): Kinetics of natural cytotoxicity in patients treated with human fibroblast interferon. *Cancer Immunol Immunother* 11:1-6
164. Pass RF, Long WK, Whitley RJ, Soong S-J, Diethelm AG, Reynolds DW, Alford CA (1978): Productive infection with cytomegalovirus and herpes simplex virus in renal transplant recipient: role of source of kidney. *J Infect Dis* 137:556-563
165. Pass RF, Griffiths PD, August AM (1983): Antibody response to cytomegalovirus after renal transplantation: comparison of patients with primary and recurrent infections. *J Infect Dis* 147:40-46
166. Pass RF, Stagno S, Myers GJ, Alford CA (1980): Outcome of symptomatic congenital CMV infection: results of long-term longitudinal follow-up. *Pediatrics* 66:758-762
167. Pass RF, Whitley RJ, Diethelm AG, Whelchel JD, Reynolds DW, Alford CA (1980): Cytomegalovirus infection in patients with renal transplants: potentiation by antithymocyte globulin and an incompatible graft. *J Infect Dis* 142:9-17
168. Payne JE, Fiala M, Spencer M, Chatterjee SN, Berne TV (1974): Cytomegalovirus antigen-antibody complexes in biopsy specimens in renal allograft rejection. *Surg Forum* 25:273-275

169. Pestka S (1983): The human interferons - from protein purification and sequence to cloning and expression in bacteria: before, between, and beyond. *Arch Biochem Biophys* 221:1-37
170. Pestka S (1984): Interferon für klinische Tests. In: Gruss P von (ed): *Industrielle Mikrobiologie: ausgew. Verfahren u. Perspektiven für d. Zukunft*. Spektrum-der-Wissenschaft-Verlagsgesellschaft, Heidelberg
171. Peterson PK, Balfour HH, Marker SC, Fryd DS, Howard RJ, Simmons RL (1980): Cytomegalovirus disease in renal allograft recipients: a prospective study of the clinical features, risk factors and impact on renal transplantation. *Medicine* 59:283-305
172. Peterson PK, Rynasiewicz JJ, Simmons RL, Ferguson RM (1983): Decreased incidence of overt cytomegalovirus disease in renal allograft recipients receiving cyclosporin-A. *Transplant Proc* 15:457-459
173. Plotkin SA, Farquhar J, Hornberger E (1976): Clinical trials of immunization with the Towne 125 strain of human cytomegalovirus. *J Infect Dis* 134:470-475
174. Pober JS, Collins T, Gimbrone MA, Cotran RS, Gitlin JD, Fiers W, Clayberger C, Krensky AM, Burakoff SJ, Reiss CS (1983): Lymphocytes recognize human vascular endothelial and dermal fibroblasts Ia antigens induced by recombinant immune interferon. *Nature* 305:726-729
175. Pober JS, Gimbrone MA, Cotran RS, Reiss CS, Burakoff SJ, Fiers W, Ault KA (1983): Ia expression by vascular endothelium is inducible by activated T cells and by human gamma interferon. *J Exp Med* 157:1339-1353
176. Pollard RB, Egbert PR, Gallagher JG, Merigan TC (1980): Cytomegalovirus retinitis in immunosuppressed hosts. I. Natural history and effects of treatment with adenine arabinoside. *Ann Intern Med* 93:655-664
177. Pollard RB, Rand KH, Arvin AM, Merigan TC (1978): Cell-mediated immunity to cytomegalovirus infection in normal subjects and cardiac transplant recipients. *J Infect Dis* 137:541-549
178. Postic B, Dowling JN (1977): Susceptibility of clinical isolates of cytomegalovirus to human interferon. *Antimicrob Agents Chemother* 11:656-660

179. Potter MR, Moore M (1981): In vitro augmentation of human natural cytotoxicity activity. *Clin Exp Immunol* 44:332-341
180. Protzman WP, Jacobs SL, Minnicozzi M, Oden EM, Kelsey DK (1984): A radioimmunologic technique to screen for antibodies to α -2 interferon. *J Immunol Methods* 75:317-323
181. Quesada JR, Talpaz M, Rios A, Kurzrock R, Guterman JU (1986): Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncology* 4:234-243
182. Quinnan GV, Kirmani N, Rook AH, Manischewitz JF, Jackson L, Moreschi G, Santos GW, Saral R, Burns WH (1982): Cytotoxic T cells in cytomegalovirus infection - HLA restricted T-lymphocyte and non-T-lymphocyte cytotoxic responses correlate with recovery from cytomegalovirus infection in bone-marrow-transplant recipients. *N Engl J Med* 307:7-13
183. Ramsey KM, Dyer D, Stocks N, Djeu JY (1984): Enhancement of natural killer cell activity by interferon and interleukin-2 in human large granular lymphocytes inhibited by cyclosporine. *Transplant Proc* 16:1628-1631
184. Ramsey PG, Rubin RH, Tolkskoff-Rubin NE, Cosimi AB, Russell PS, Greene R (1980): The renal transplant patient with fever and pulmonary infiltrates: etiology, clinical manifestations, and management. *Medicine* 59:206-222
185. Rasmussen L, Kelsall D, Nelson R, Carney W, Hirsch MS, Winston D, Preiksaitis J, Merigan TC (1982): Virus-specific IgG and IgM antibodies in normal and immunocompromised subjects infected with cytomegalovirus. *J Infect Dis* 145:191-199
186. Rhodes J, Jones DH, Bleehen NM (1983): Increased expression of human monocyte HLA-Dr antigens and Fc-gamma receptors in response to human interferon in vivo. *Clin Exp Immunol* 53:739-743
187. Riccardi C, Vose BM, Herberman RB (1983): Modulation of IL 2-dependent growth of mouse NK cells by interferon and T-lymphocytes. *J Immunol* 130:228-232
188. Richardson WP, Colvin RB, Cheeseman SH, Tolkskoff-Rubin NE, Herrin JT, Cosimi AB, Collins AB, Hirsch MS, McCluskey RT, Russel PS, Rubin RH (1981): Glomerulopathy associated with cytomegalovirus viremia in renal allografts. *N Engl J Med* 305:57-63

189. Rigby RH, Smillie A, Cheung K, Robinson MF (1985): Natural killer activity in renal allograft recipients and response to interferon. *Transplant Proc* 17:1682-1684
190. Rinaldo CR, Carney WP, Richter BS, Black PH, Hirsch MS (1980): Mechanisms of immunosuppression in cytomegalovirus mononucleosis. *J Infect Dis* 141:488-495
191. Rinaldo CR, Ho M, Hamoudi WH, Gui X-E, DeBiasio RL (1983): Lymphocyte subsets and natural killer cell responses during cytomegalovirus mononucleosis. *Infect Immun* 40:472-477
192. Rodriguez JE, Loeppke TR, Stinski MF (1983): Human cytomegalovirus persists in cells treated with interferon. *Arch Virol* 77:277-281
193. Rohatiner AZS, Prior PF, Burton AC, Smith AT, Balkwill FR (1983): Central nervous system toxicity of interferon. *Br J Cancer* 47:419-422
194. Rook AH, Smith WJ, Burdick JF, Manischewitz JF, Frederick W, Siegel JP, Williams GM, Quinnan GV (1984): Virus-specific cytotoxic lymphocyte responses are predictive of the outcome of cytomegalovirus infection of renal transplant recipients. *Transplant Proc* 16:1466-1469
195. Rubin RH, Cosimi AB, Hirsch MS, Herrin JT, Russel PS, Tolckoff-Rubin NE (1981): Effects of antithymocyte globulin on cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Transplantation* 31:143-145
196. Rubin RH, Tolckoff-Rubin NE (1982): Viral infection in the renal transplant patient. *Proc EDTA* 19:513-551
197. Rubin RH, Tolckoff-Rubin NE, Oliver D, Rota TR, Hamilton J, Betts RF, Pass RF, Hillis W, Szmunn W, Farrell ML, Hirsch MS (1985): Multicenter seroepidemiologic study of the impact of cytomegalovirus infection on renal transplantation. *Transplantation* 40:243-249
198. Rytel MW, Aaberg TM, Dee TH, Heim LH (1975): Therapy of cytomegalovirus retinitis with transfer factor. *Cell Immunol* 19:8-21
199. Rytel MW, Balay J (1973): Impaired production of interferon in lymphocytes from immunosuppressed patients. *J Infect Dis* 127:445-459
200. Rytel MW, Kauffman HM (1976): Clinical efficacy of adenine arabinoside in therapy of cytomegalovirus infections in renal allograft recipients. *J Infect Dis* 133:202-205
201. Sachs L (1974): *Angewandte Statistik*. 4.Aufl. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

202. Sanford EJ, Geder L, Laychock A, Rohner TJ, Rapp F (1977): Evidence for the association of cytomegalovirus with carcinoma of the prostate. *J Urol* 118:789-792
203. Schellekens H, Eerd PMCA van, De Reus A, Weck PK, Stebbing N (1982): Antiviral and side effects of interferons produced by recombinant DNA techniques as tested in rhesus monkeys. *Antiviral Research* 2:313-318
204. Schellekens H, Weimar W, De Reus A, Bolhuis RLH, Cantell K (1981): In vivo immune stimulation by interferon during viral infection. *Antiviral Research* 1:179-183
205. Schleibner S, Castro LA, Illner WD, Land W (1984): Erste Erfahrungen mit der prophylaktischen Anwendung von CMV-Hyperimmunglobulin bei Nierentransplantationen im Rahmen einer prospektiven Studie. In: Kornhuber B (ed): Patient - Infektion - Immunglobulin. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo
206. Schmitz N, Gassmann W, Rautenberg P, Löffler H (1985): Erfahrungen mit einem Zytomegaliehyperimmunglobulin nach Knochenmarktransplantation. *Immun Infekt* 13:224-228
207. Schooley RT, Hirsch MS, Colvin RB, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE, McCluskey RT, Burton RC, Russell PS, Herrin JT, Delmonico FL, Giorgi JV, Henle W, Rubin RH (1983): Association of herpesvirus infections with T-lymphocyte-subset alterations, glomerulopathy, and opportunistic infections after renal transplantation. *N Engl J Med* 308:307-313
208. Schulak JA, Conrad GR (1985): Radionuclide scintigraphy in cytomegalovirus-related renal allograft dysfunction. *Transplant Proc* 17:1758-1762
209. Scott GM, Secher DS, Flowers D, Bate J, Cantell K, Tyrrell DAJ (1981): Toxicity of interferon. *Br Med J* 282:1345-1348
210. Sen GC (1984): Biochemical pathways in interferon-action. *Pharmac Ther* 24:235-257
211. Senik A, Kolb JP, Örn A, Gidlund M (1981): Study of the mechanism for in vitro activation of mouse NK cells by interferon. *Scand J Immunol* 12:51-60
212. Shao-Hsien C, Lang I, Gunn H, Lydyard P (1983): Effect of in vitro cyclosporin A treatment on human natural and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. *Transplantation* 35:127-129

213. Shepp DH, Newton BA, Meyers JD (1984): Intravenous lymphoblastoid interferon and acyclovir for treatment of cytomegalovirus pneumonia. *J Infect Dis* 150:776-777
214. Shering Corporation (1983): International clinical study protocol. Shering Corporation, Kenilworth, New Jersey, USA
215. Sherwin SA, Knost JA, Fein S, Abrams PG, Foon KA, Ochs JJ, Schoenberger C, Maluish AE, Oldham RK (1982): A multiple-dose phase I trial of recombinant leukocyte A interferon in cancer patients. *JAMA* 248:2461-2466
216. Silva A, Bonavida B, Targan S (1980): Mode of action of interferon-mediated modulation of natural killer cytotoxic activity: recruitment of pre-NK cells and enhanced kinetics of lysis. *J Immunol* 125:479-484
217. Simmons RL, Matas AJ, Rattazzi LC, Balfour HH, Howard RJ, Najarian JS (1977): Clinical characteristics of the lethal cytomegalovirus infection following renal transplantation. *Surgery* 82:537-546
218. Smedley H, Katrak M, Sikora K, Wheeler T (1983): Neurological effects of recombinant human interferon. *Brit Med J* 286:262-264
219. Smith EM, Blalock JE (1981): Human lymphocyte production of corticotropin and endorphin-like substances: association with leukocyte interferon. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:7530-7534
220. Spencer ES (1974): Cytomegalovirus in uremic patients prior to renal transplantation. *Scand J Infect Dis* 6:1-4
221. Spencer ES, Fjeldborg O, Andersen HK (1981): Cytomegalovirus infection and kidney graft survival. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 64:128-131
222. Spiegel RJ, Spicehandler JR, Jacobs SL, Oden EM (1986): Low incidence of serum neutralizing factors in patients receiving recombinant alpha-2b Interferon (Intron A). *Am J Med* 80:223-228
223. Spina CA, Fahey JL, Durkos-Smith D, Dorey F, Sarna G (1983): Suppression of natural killer cell cytotoxicity in peripheral blood of patients receiving interferon therapy. *J Biol Response Mod* 2:458-469
224. Suwansirikul S, Rao N, Dowling JN, Ho M (1977): Primary and secondary cytomegalovirus infections: clinical manifestations after renal transplantation. *Arch Intern Med* 137:1026-1029

225. Syndman DR, McIver J, Leszczynski J, Grady GF, Berardi VP, Wright GG, Cho S, Logerfo F (1982): Pharmacokinetics and safety of an intravenous cytomegalovirus immune globulin (CMV-IG-IV) in renal transplant recipients. Abstract No.332, 22nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Miami, Florida, USA
226. Targan S, Britvan L, Dorey F (1981): Activation of human NKCC by moderate exercise: increased frequency of NK cells with enhanced capability of effector-target interactions. Clin Exp Immunol 45:352-360
227. Tilney NL, Milford EL, Araujo J-L, Strom TB, Carpenter CB, Kirkman RL (1984): Experience with cyclosporine and steroids in clinical renal transplantation. Ann Surg 200:605-613
228. Timonen T, Ortaldo JR, Herberman RB (1982): Analysis by a single cell cytotoxicity assay of natural killer (NK) cell frequencies among human large granular lymphocytes and of the effects of interferon on their activity. J Immunol 128:2514-2521
229. Tobin J O'H, Warrell MJ, Morris PJ (1979): Cytomegalovirus infection and renal transplantation. Lancet 1:926
230. Tolckoff-Rubin NE, Rubin RH (1986): The impact of cyclosporine therapy on the occurrence of infection in the renal transplant recipient. Transplant Proc 18, Suppl 1:168-173
231. Trown PW, Kramer MJ, Dennin RA, Connell EV, Palleroni AV, Quesada J, Gutterman JU (1983): Antibodies to human leucocyte interferons in cancer patients. Lancet 1:81-84
232. Vallbracht A, Treuner J, Flehmig B, Joester K-E, Niethammer D (1981): Interferon-neutralizing antibodies in a patient treated with human fibroblast interferon. Nature 289:496-497
233. Vangelista A, Frascà G, Nanni-Costa A, Bonomini V (1983): Detection of lymphocyte subsets in renal graft biopsy by monoclonal antibodies. Proc EDTA 20:315-319
234. Vaughan PJ, Nelson LA, Fuller CR, Yount WJ, Simmons RL, Najarian JS, Condie RM (1985): Humoral immunity and severe cytomegalovirus syndrome: a comparison of the effect of antilymphocyte globulin and cyclosporine on the IgG subclass distribution and CMV titers of renal transplant recipients. Transplant Proc 17:154-160

235. Vanky F, Klein E (1982): Alloreactive cytotoxicity of interferon-triggered lymphocytes detected with tumor biopsy targets. *Immunogenetics* 15:31-39
236. Wade JC, Hintz M, McGuffin RW, Springmeyer SC, Connor JD, Meyers JD (1982): Treatment of cytomegalovirus pneumonia with high-dose acyclovir. *Am J Med* 73 (1A):249-256
237. Wagner W-H (1983): Interferone. *Pharm Ind* 45:1141-1149; 1283-1290
238. Walker DP, Longson M, Mallick NP, Johnson RWG (1982): A prospective study of cytomegalovirus and herpes simplex virus disease in renal transplant recipients. *J Clin Pathol* 35:1190-1193
239. Wallach D (1982): Regulation of susceptibility to natural killer cells' cytotoxicity and regulation of HLA synthesis: differing efficacies of alpha, beta, and gamma interferon. *J Interferon Res* 2:329-338
240. Waltzer WC, Bachvaroff RJ, Arnold A, Anaise D, Rapaport FT (1985): Immunological consequence of renal transplantation and immunosuppression. I. Alterations in human natural killer-cell activity. *J Clin Immunol* 5:78-83
241. Wang BS, Heacock EH, Chang-Xue Z, Tilney NL, Strom TB, Mannick JA (1982): Evidence for the presence of suppressor T lymphocytes in animals treated with cyclosporin A. *J Immunol* 128:1382-1385
242. Warren R, Kalamasz D, Storb R (1982): Enhancement of human ADCC with interferon. *Clin Exp Immunol* 50:183-188
243. Weimar W, Lameijer LDF, Edy VG, Schellekens H (1979): Prophylactic use of interferon in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 11:69-74
244. Weimar W, Mogensen KE, Cantell K (1982): Highly purified leukocyte interferons for renal transplant recipients. *Biomedicine* 36:94-97
245. Weimar W, Schellekens H, Lameijer LDF, Masurel N, Edy VG, Billiau A, De Somer P (1978): Double-blind study of interferon administration in renal transplant recipients. *Eur J Clin Invest* 8:255-258
246. Weimar W, Stitz LW, de Reus A, Schellekens H (1980): In vivo action of interferon under circumstances of immunosuppression. *Kidney Internat* 17:865
247. Weller TH (1971): The cytomegalovirus: ubiquitous agents with protean clinical manifestations. *N Engl J Med* 285:203-14; 267-74

248. Whelchel JD, Pass RF, Diethelm AG, Whithley RJ, Alford CA (1979): Effect of primary and recurrent cytomegalovirus infections upon graft and patient survival after renal transplantation. *Transplantation* 28:443-446
249. Wienand P, Grundmann R, Runde A, Zippel C (1985): Zytomegalievirusinfektionen nach Nierentransplantationen und passive Immunisierung. *Immun Infekt* 13:203-209
250. Willebrand E von, Pettersson E, Ahonen J, Häyry P (1986): Cytomegalovirus infection, class II expression and rejection during the course of cytomegalovirus disease. *Transplant Proc* 18:332-34
251. Wilms H, Kirste G, Neumann-Häfelin D (1985): Häufigkeit und klinische Relevanz von CMV-Erkrankungen unter Cyclosporin im Gegensatz zur konventionellen Immunsuppression. *Immun Infekt* 13:220-223
252. Winston DJ, Ho WG, Tasmussen LE, Lin C-H, Chu CL, Merigan TC, Gale RP (1982): Use of intravenous immune globulin in patients receiving bone marrow transplants. *J Clin Immunol* 2, Suppl:42-46
253. Yeh T-J, McBride PJ, Overall JC, Green JA: Automated, quantitative cytopathic effect reduction assay for interferon (1982). *J Clin Microbiol* 16:413-415
254. Zell RA (1986): Interferon: gemischte Bilanz. *Bild d. Wissenschaft* 11:125-140

ANHANG

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

ALG	Antilymphozytenglobulin
ATG	Antithymozytenglobulin
AZA	Azathioprin
CMV	Cytomegalievirus
CS	Ciclosporin
D-Gruppe	Dosierungsgruppe
DNA	desoxy-ribonucleic acid
EEG	Elektroencephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
Elisa	Enzyme-linked immuno sorbent assay
FNAB	Feinnadelaspirationsbiopsie
Hb	Hämoglobin
HLA	human-leukocyte-antigen
IFN	Interferon
IgG/M	Immunglobulin G/M
IHA	indirekter Hämagglutinationstest
IL	Interleukin
IS	Immunsuppression
IU	International Unit
KBR	Komplementbindungsreaktion
K-Zellen	antibody-dependent-killer Zellen
LGL	Large Granular Lymphocytes
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MG	Molekulargewicht
MNK	Mononukleäres Konzentrat
NK-Zellen	Natural-Killer Zellen
n.T.	nach Transplantation
OKT	Orto-Klone-T-Zellen
Pred.	Prednisolon
(m)-RNA	(messenger)-ribonucleic acid
sGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
sGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
TCI	Total Corrected Increment

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. W. Land für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Abteilung durchzuführen.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn S. Schleibner für die ausgezeichnete Betreuung bedanken. Ich verdanke Herrn Schleibner sehr viele gute Anregungen im wissenschaftlichen Umgang mit diesem Thema, darüber hinaus profitierte ich sehr von seinem reichen medizinischen Erfahrungsschatz und seiner Bereitschaft mir jederzeit medizinische Zusammenhänge anschaulich darzulegen.

Herzlich danken möchte ich auch Frau S. Nolting für die gute und engagierte Hilfe im medizinisch-technischen Bereich.

Nicht zuletzt danke ich Frau Ch. Schulz und Frau B. König sowie dem Pflegepersonal und den Ärzten des Transplantationszentrums für die freundliche Unterstützung.

LEBENS LAUF

Am 2. Oktober 1961 wurde ich als Tochter des Universitätsprofessors Dr. W. Hausmann und seiner Ehefrau Gertrud Hausmann, geb. Wolf in Lindau/Bodensee geboren.

Ich besuchte von 1968 - 1972 die Volksschule in Krailling/München und anschließend das Kurt-Huber-Gymnasium in Gräfelfing/München. Dort legte ich 1981 die Abiturprüfung mit den Schwerpunktfächern Biologie/Chemie und Latein ab.

Im Wintersemester 1981 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München das Medizinstudium, das ich im November 1987 mit dem 3. Staatsexamen und der Approbation abschloß.

Seit Januar 1988 arbeite ich als Assistenzärztin in der Abteilung für Anästhesiologie des Klinikums Großhadern/München.

